



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 08 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 24, 25 Y 26 DE MARZO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.12 Inclusión / Exclusion de medicamentos vitales

3.1.13 Unificaciones

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro

Dr. Jesualdo Fuentes González

Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Johana Chaparro Bonza

Nayive Rodríguez Rodríguez

Liseth Wilches Buitrago

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



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 05 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 NUBEQA® 300mg TABLETAS

Expediente : 20195376
Radicado : 20201254918
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nubeqa® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRC) (nm-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de privación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas

Precauciones y advertencias:

Toxicidad embriofetal

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres y embarazo

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



Por su mecanismo de acción, darolutamida puede provocar daños al feto. No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe usar un preservativo durante el tratamiento y hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento con Nubeqa®. Se debe evitar la exposición del feto a un inhibidor del receptor de andrógenos a través de la transferencia seminal a la mujer embarazada, dado que esto podría afectar al desarrollo del feto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración	Fatiga	

Interacciones:

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



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC (0-72)] y una disminución del 52% en la $C_{máx}$ de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la $C_{máx}$ de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Sustratos de P-gp

La coadministración de darolutamida con dabigatrán etexilato, el sustrato sensible de P-gp, no reveló ningún aumento en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de dabigatrán.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar simultáneamente con sustratos de P-gp sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Sustratos de CYP

La darolutamida es un inductor débil de CYP3A4. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) previa a la coadministración de una dosis única de midazolam (1 mg), sustrato sensible de CYP3A4, junto con alimentos, redujo la exposición media (ABC) y la $C_{máx}$ de midazolam en un 29 % y 32 %, respectivamente.



La darolutamida, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibió el metabolismo de sustratos seleccionados de CYP in vitro.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar simultáneamente con sustratos de CYP (por ejemplo, Warfarina, L-tiroxina, omeprazol) sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad $\geq$ Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos de 65-74 años, 75-84 años o $\geq$ 85 años y

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



los pacientes más jóvenes (de < 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética de darolutamida.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 89 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Actualmente no existen estudios sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con nefropatía terminal que reciban diálisis (TFGe <15 mL/min/1.73 m²).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las diferentes etnias; por lo que no se requiere ajustar la dosis en función del origen étnico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica.

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201254918
- Información para prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201254918

CONCEPTO: Analizada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la aprobación del producto de la referencia, de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No 11 del 2020 numeral



3.1.1.6 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar:

- **Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201254918**
- **Información para prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201254918**

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 EUTEBROL DUO

Expediente : 20158876
Radicado : 20191031682 / 20201164329
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición:

Cada cápsula contiene 14 mg de Memantina Clorhidrato + 28 mg de Donepezilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya estabilizados.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas. EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

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



Lactancia:

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descriptos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal:

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Anestesia:

El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal

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



activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones:

Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones adversas:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

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



Estudios complementarios:
Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:
Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:
Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:
Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:
Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:
Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:
Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:
Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:
Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:
Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

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



Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:
Eczema.

Sistema urogenital:
Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

Interacciones:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

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



Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios in vitro indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiante en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

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



Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo in vitro. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio in vitro demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EUTEBROL DUO es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

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



Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EUTEBROL DUO el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006101, Acta No.27 de 2019 SEM numeral 3.1.4.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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



- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20191031682

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica de la asociación 14 mg de Memantina Clorhidrato + 28 mg de Donepezilo Clorhidrato para el tratamiento de la enfermedad de alzheimer. Lo anterior, por cuanto el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto No. 2020006101, no desvirtúa el concepto de la Sala, en cuanto a:

“(…) si bien los estudios señalan que la terapia combinada produce un cierto efecto en variables como cognición y evaluación clínica global con respecto al donepezilo solo, la relevancia clínica de este efecto no es clara, a lo que se suma que en otras variables como calidad de vida, comportamiento y síntomas psicológicos no se encontró diferencia. Adicionalmente, la calidad de los estudios clínicos es calificada de baja en diferentes revisiones bibliográficas (Schmidt et al. (2015) y Glinz et al. (2019)) y no hay estudios que demuestren que el efecto obtenido se prolongue mas allá de 6 meses.”

Adicionalmente, revisada la documentación allegada, incluyendo el radicado No. 20201164329 del 14/09/2020 en los cuales el interesado presenta información técnica relevante y su argumentación respectiva para dar respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 27 de 2019 SEM numeral 3.1.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Eutebrol Duo® Lex 14mg de memantina HCl y 28mg de donepezilo HCl cápsula de liberación prolongada fabricada por Monte Verde S.A., para la cual no fueron presentados los argumentos estadísticos utilizados para la determinación del tamaño de la muestra, ni referencias bibliográficas que soportaran la determinación de los parámetros farmacocinéticos utilizados en el cálculo del tamaño de la muestra. Adicionalmente, no se aclaró como fueron evaluados los parámetros farmacocinéticos: $ASC_{0-\infty}$ Área bajo la curva desde 0 hasta infinito, el T_{max} ni las razones $C_{maxTest}/C_{maxReferencia}$, así como la razón $ASC_{0-t}/ASC_{0-\infty}$, no se allegó copia del análisis estadístico de los resultados presentados. El interesado no aclaró cual fue el resultado de la determinación del parámetro Limite de Detección ni como fue evaluada la Recuperación de la metodología, finalmente, en la información aportada no se indicó si la metodología validada fue utilizada para el análisis de las muestras.

Así mismo, se niega el Inserto allegado mediante radicado 20191031682.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 SPECTRUM BLUE OIL - SUSPENSIÓN

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



Expediente : 20195418
Radicado : 20201255061
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Canopy Growth Colombia SAS

Composición:

Cada mL de suspensión contiene 10 mg de Delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) y 15 mg de Cannabidiol (CDB)

Cada cápsula contiene 10 mg de Delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) y 15 mg de Cannabidiol (CDB)

Forma farmacéutica:

Suspensión

Cápsula

Indicaciones:

Spectrum Blue Oil está recomendado para el tratamiento del dolor neuropático crónico en pacientes en quienes la terapia analgésica disponible ha fallado, no ha sido tolerada o está contraindicada.

Contraindicaciones:

Spectrum Blue Oil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes. Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad, u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente.

No se cuenta con información del efecto de Spectrum Blue Oil durante la gestación, por lo que no debe ser prescrito a mujeres embarazadas. También está contraindicado en mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante.

No está recomendado para pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente incluida la hipertensión no controlada, enfermedad cardíaca isquémica, arritmia o falla cardíaca severa.

Spectrum Blue Oil no debe administrarse a pacientes menores de 18 años y mayores de 85 años, o a aquellos que estén recibiendo tratamiento con Warfarina.

Precauciones y advertencias:

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



Se debe tener cuidado al usar concomitantemente medicamentos hipnóticos, sedantes, y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación. También se debe prestar atención al uso concomitante con medicamentos opioides debido a la posible potencialización de los efectos depresores del sistema nervioso central.

Spectrum Blue Oil puede presentar interacción con el alcohol y afectar la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Spectrum Blue Oil, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis.

Pacientes tomando Spectrum Blue Oil deben utilizar un método anticonceptivo confiable. Spectrum Blue Oil no debe ser prescrito a pacientes tratando de concebir o mujeres embarazadas.

Debido a la falta de información, se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes. Si se presenta un deterioro del control de los episodios convulsivos, el medicamento debe ser suspendido inmediatamente. Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento. También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias e ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Spectrum Blue Oil y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Se debe hacer seguimiento a las potenciales interacciones con los siguientes medicamentos:

- Aumento del metabolismo de la clozapina, duloxetina, naproxeno, ciclobenzaprina, olanzapina, haloperidol y clorpromazina.
- Disminución del metabolismo de macrólidos, bloqueadores de los canales de calcio, benzodiazepinas, ciclosporina, sildenafil (y otros inhibidores de la PDE5), antihistamínicos, haloperidol, antirretrovirales y algunas estatinas (atorvastatina y simvastatina, pero no pravastatina o rosuvastatina).
- Disminución del metabolismo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos, los bloqueadores beta y los opioides (incluidas la codeína y la oxicodona).

No se dispone de datos con dosis múltiples en pacientes con insuficiencia hepática. Spectrum Blue Oil puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin que sea necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de datos sobre la posible acumulación de THC y CBD con la administración prolongada. No se dispone de estudios en pacientes con

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



insuficiencia renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de los cannabinoides pueden ser excesivos o prolongados. Tanto en pacientes con insuficiencia hepática y renal, se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente para ajustar dosis o suspender tratamiento de ser necesario.

Poblaciones especiales

Embarazo y lactancia

No utilizar el medicamento a menos que el médico lo señale.

Deben tomarse medidas anticonceptivas de barrera.

Reacciones adversas:

RIESGOS CONOCIDOS DEL USO DE CANNABINOIDES THC Y CBD.		
Muy frecuentes: ≥ 1/10	Frecuentes: ≥ 1/100 a ≤ 1/10	Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a ≤ 1/100
Mareos leves o moderados en las primeras semanas de tratamiento	Anorexia, aumento del apetito	Depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico
Fatiga	Náuseas y malestar abdominal	Alteraciones de la frecuencia cardíaca y presión arterial luego de las primeras dosis
Somnolencia, aumento del apetito	Sequedad bucal y ocular	Episodios de desvanecimiento
	Vértigo, confusión y desorientación	
Alteración de las funciones psicomotoras y realización de tareas especializadas	Amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia.	Crisis de pánico o ansiedad Cambios de estado de ánimos e ideas paranoides

Interacciones:

Medicamentos:

- Medicamentos sedantes, hipnóticos. Pueden aumentar los efectos adversos y riesgo de caídas y accidentes.
- Relajantes musculares: baclofeno o diazepam. Pueden aumentar el riesgo de caídas.
- Anticonceptivos hormonales sistémicos. Reduce el efecto. Debe utilizarse un método de barrera.

Alimentos, bebidas y alcohol:

- Bebidas alcohólicas: Puede incrementar los efectos del alcohol y del Spectrum Blue Oil, provocando pérdida de equilibrio o alteración de la capacidad de respuesta, lo que podría incrementar el riesgo de caída y otros accidentes.
- Puede usar SBO con o sin alimentos.

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



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial será de 0,5 ml por día administrada en dosis de 0,25 ml cada 12 horas (5 mg de THC - 7,5 mg de CBD al día) por vía oral. La dosis se podrá incrementar de forma gradual de acuerdo con la tabla resumen que se presenta a continuación. El aumento de dosis se recomienda se realice en la dosis de la noche.

TABLA RESUMEN DOSIFICACIÓN SPECTRUM BLUE POR SEMANA										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DOSIS CADA 12 HORAS	0,25 ml	0,5 ml	0,5 ml	1 ml	1 ml	1,5 ml	1,5 ml	2,0 ml	2,0 ml	2,0 ml
DOSIS DIARIA	0,5	1 ml	1 ml	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml
TOTAL DOSIS THC	5 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	40 mg	40 mg	40 mg
TOTAL DOSIS CBD	7.5 mg	15 mg	15 mg	30 mg	30 mg	45 mg	45 mg	60 mg	60 mg	60 mg

Se recomienda emplear las cápsulas cuando el médico tratante ha determinado junto con el paciente una dosis mínima efectiva igual o mayor a 10 mg de THC al día. No exceda más de 12 cápsulas o 12 mL al día.

La experiencia de uso del cannabis medicinal ha demostrado la conveniencia de iniciar tratamiento con dosis bajas y realizar un incremento gradual hasta alcanzar la dosis ideal para cada uno de los pacientes, lo cual puede tardar hasta dos semanas. Realizar un proceso de dosificación gradual tiene como objetivo permitir que los pacientes puedan identificar las reacciones adversas conocidas las cuales pueden desaparecer luego de los primeros días de tratamiento. Sin embargo, se debe considerar mantener o reducir la dosis, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones. La dosificación gradual del medicamento puede hacer que los efectos benéficos tarden algunos días en hacerse evidentes, debido al tiempo que toma alcanzar las dosis necesarias para cada paciente.

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. La respuesta del paciente a Spectrum Blue Oil debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa un alivio de los síntomas relacionados con el

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



dolor neuropático durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá considerarse su suspensión.

Dado que Spectrum Blue Oil se administra por vía oral, los efectos del medicamento pueden tardar aproximadamente dos horas en aparecer. Indique al paciente que, en caso de olvidar la toma de una dosis, deberá esperar a la siguiente toma para continuar con su tratamiento de acuerdo con las instrucciones dadas.

Condición de venta:

Control especial

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines diferentes a la obtención de registro sanitario.
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines diferentes a la obtención de registro sanitario.
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201255061

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos encuentra que la solicitud presentada por el interesado corresponde a una nueva forma farmacéutica, una nueva concentración y una nueva indicación para una asociación de THC y CBD incluida en normas.

La información allegada corresponde a dos ensayos clínicos realizados con un producto con diferente forma farmacéutica y concentración a las propuestas por el interesado; uno de ellos en pacientes con dolor neuropático caracterizado por alodinia, el otro en pacientes con esclerosis múltiple con dolor central, ambos con reducido número de pacientes y corto seguimiento.

El interesado también allega guías de manejo y revisiones sistemáticas que hacen referencia a estudios realizados con diferente forma farmacéutica, diferente concentración, con reducido número de pacientes y corto seguimiento, ninguno versus comparador activo y como terapia de adición, lo cual no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable en la indicación dolor neuropático.

El interesado debe allegar información clínica de adecuada calidad metodológica, con mayor número de pacientes, mayor tiempo de seguimiento y con comparador

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



activo en la indicación dolor neuropático, en la que se utilice un preparado con las mismas condiciones a las que propone el interesado.

La Sala le recuerda al interesado que en normas se encuentra aprobado:

Cada 100 microlitros contienen 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L. en forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal para el cual la indicación aprobada es: “tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (em) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un periodo inicial de prueba del tratamiento.”

Adicionalmente, la Sala no recomienda la inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles por cuanto existen alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la indicación solicitada, frente a las cuales no se ha demostrado que sea igual o superior en eficacia o seguridad.

3.1.5.2 ESTRADIOL 1MG + PROGESTERONA 100 MG

Expediente : 20176724
Radicado : 20201025309 / 20211009631
Fecha : 22/01/2021
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 1 mg de Estradiol + 100 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en mujeres con útero en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.

Contraindicaciones:

- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Conocimiento, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- Trombosis Venosa Profunda (TVP) activa, Embolia Pulmonar (EP) o antecedentes de estas afecciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular, IM) o antecedentes de estas condiciones.

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



- Reacción anafiláctica conocida, angioedema o hipersensibilidad a Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg o cualquiera de sus ingredientes
- Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
- Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o antitrombina, u otros trastornos trombolíticos conocidos.

Precauciones y advertencias:

Desórdenes cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de EP, TVP, accidente cerebrovascular e Infarto de miocardio (IM) con la terapia de estrógeno más progestina. Se ha informado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TVP con la terapia con estrógenos solos.

Si esto ocurre o se sospecha, la terapia debe suspenderse inmediatamente.

Factores de riesgo de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad) y / o tromboembolismo venoso (TEV) por ejemplo, los antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico deben ser investigados adecuadamente.

Accidente cerebro vascular

En el Subestudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, estrógeno más progestina (The Women's Health Initiative estrogen plus progestin substudy), se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente Estrógenos conjugados (CE) 0.625 mg más Progestinas (MPA) 2.5 mg, en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad que recibieron placebo (33 versus 25 por cada 10,000 años mujeres). El aumento del riesgo se demostró después del primer año y persistió. En caso de sospecha de un accidente cerebrovascular, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente CE 0.625 mg solo en comparación con las mujeres del mismo grupo de edad que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres años). El aumento del riesgo se demostró en el año 1 y persistió. En caso de sospecha de un derrame cerebral, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años sugieren un riesgo no aumentado de accidente cerebrovascular para aquellas mujeres que recibieron CE 0.625 mg solo versus aquellas que recibieron placebo (18 versus 21 por cada 10,000 mujeres años).

Enfermedad coronaria

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, hubo un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (EC) (definido como IM no fatal, IM silencioso o muerte por EC) reportado en mujeres que recibieron CE diarios 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (41 versus 34

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



por cada 10,000 mujeres años). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el año 1, y se informó una tendencia a disminuir el riesgo relativo en los años 2 a 5.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, no se informaron efectos generales sobre los eventos de EC en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con placebo.

Mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2,763), con promedio de edad de 66.7 años, en un ensayo clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study [HERS]), en tratamiento con CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg no demostró ningún beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con CE más MPA no redujo la tasa general de eventos de EC en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Hubo más eventos de EC en el grupo tratado con CE más MPA que en el grupo placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientas veintiuna (2,321) mujeres del ensayo original HERS acordaron participar en una extensión abierta de la etiqueta original HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años en general. Las tasas de eventos de EC fueron comparables entre las mujeres en el grupo CE más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

Tromboembolismo venoso

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, se informó una tasa estadísticamente significativa 2 veces mayor de TEV (TVP y EP) en mujeres que recibieron CE diario 0,625 mg más MPA 2,5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (35 versus 7 por cada 10,000 mujeres años). También se demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo tanto de TVP (26 frente a 13 por 10,000 años de mujeres) como de EP (18 frente a 8 por 10,000 años de mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante el primer año y persistió. En caso de que ocurra o se sospeche TEV, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, el riesgo de TEV aumentó para las mujeres que recibieron CE diariamente 0.625 mg solo en comparación con el placebo (30 versus 22 por cada 10,000 mujeres años), aunque solo el mayor riesgo de TVP alcanzó significación estadística (23 versus 15 por cada 10,000 años mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años. En caso de que ocurra o se sospeche un TEV, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Si es posible, los estrógenos deben suspenderse al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasma maligno

Cáncer de mama

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



El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en usuarias de estrógeno más progestina es el subestudio WHI de CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg. Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógeno más progestina informó un mayor riesgo de cáncer invasivo en las mujeres que tomaron CE a diario más MPA. En este subestudio, el 26% de las mujeres informaron el uso previo de estrógenos solos o estrógenos más progestina. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos por cada 10,000 mujeres años, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.86, y el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos por cada 10,000 mujeres-año, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que no informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.09, y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos por 10,000 años de mujeres para CE más MPA en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos y se diagnosticaron en una etapa más avanzada en el grupo CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con el grupo placebo. La enfermedad metastásica fue rara, sin diferencias aparentes entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como el subtipo histológico, el grado y el estado del receptor hormonal no diferían entre los grupos.

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en Los usuarios de estrógenos solos son el subestudio WHI del CE diario (0.625 mg) solo. En el subestudio WHI estrogenalone, después de un seguimiento promedio de 7.1 años, la CE diaria sola no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo [riesgo relativo (RR) 0,80].

De acuerdo con el ensayo clínico WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo del cáncer de mama para la terapia con estrógenos más progestina, y un menor riesgo de terapia con estrógenos, después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración del uso, y pareció volver a la línea de base durante aproximadamente 5 años después de suspender el tratamiento (solo los estudios observacionales han datos sustanciales sobre el riesgo después de detenerse). Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de mama el cáncer fue mayor y se hizo evidente antes, con la terapia de estrógeno más progestina como en comparación con la terapia con estrógenos solos. Sin embargo, estos estudios generalmente no han encontrado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones de estrógeno más progestina, dosis o vías de administración.

Se ha informado que el uso de terapia de estrógeno solo y estrógeno más progestina produce un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.

En un ensayo de un año, entre 1684 mujeres que recibieron una combinación de estradiol más progesterona (1 mg de estradiol más 100 mg de progesterona o 0.5 mg de estradiol más 100 mg progesterona o 0.5 mg de estradiol más 50 mg de progesterona o 0.25 mg de

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



estradiol más 50 mg progesterona) o placebo (n = 151), se diagnosticaron seis nuevos casos de cáncer de mama, dos de los cuales ocurrió entre el grupo de 415 mujeres tratadas con cápsulas de estradiol 1mg y progesterona 100 mg. No se diagnosticaron nuevos casos de cáncer de mama en el grupo de 151 mujeres tratadas con placebo.

Todas las mujeres deben recibir exámenes anuales de las mamas por parte de un médico y realizar autoexámenes mensuales de las mamas. Además, se deben programar exámenes de mamografía según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados previos de la mamografía.

Cáncer endometrial

Se ha informado que se produce hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) a una tasa de aproximadamente 1 por ciento o menos con estradiol 1mg + progesterona 100 mg.

Se ha informado un mayor riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia con estrógenos sin oposición en una mujer con útero. El riesgo de cáncer de endometrio reportado entre los usuarios de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en los no usuarios, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de 1 año. El mayor riesgo parece asociado con el uso prolongado, con un mayor riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de suspender la terapia con estrógenos.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que usan estrógenos solos o estrógenos más terapia con progestágenos es importante. Deben tomarse medidas de diagnóstico adecuadas, incluido el muestreo endometrial dirigido o aleatorio cuando esté indicado, para descartar malignidad en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos de dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que agregar un progestágeno a la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Cáncer de ovarios

El subestudio WHI estrógeno más progestina informó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para CE más MPA versus placebo fue 1.58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.77 a 3.24). El riesgo absoluto de CE más MPA versus placebo fue de 4 versus 3 casos por 10,000 mujeres-años.

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



Un metaanálisis de 17 estudios epidemiológicos prospectivos y 35 retrospectivos encontró que las mujeres que usaban terapia hormonal para los síntomas de la menopausia tenían un mayor riesgo de cáncer de ovario. El análisis primario, utilizando comparaciones de casos y controles, incluyó 12,110 casos de cáncer de los 17 estudios prospectivos. Los riesgos relativos asociados con el uso actual de la terapia hormonal fueron 1.41 (IC 95%, 1.32 a 1.50); no hubo diferencias en las estimaciones de riesgo por la duración de la exposición (menos de 5 años [mediana de 3 años] versus más de 5 años [mediana de 10 años] de uso antes del diagnóstico de cáncer). El riesgo relativo asociado con el uso combinado actual y reciente (uso discontinuado dentro de los 5 años previos al diagnóstico de cáncer) fue de 1.37 (IC 95%, 1.27 a 1.48), y el riesgo elevado fue significativo tanto para el estrógeno solo como para el estrógeno más los productos de progestina. Sin embargo, se desconoce la duración exacta del uso de la terapia hormonal asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Demencia probable

En el estudio auxiliar WHIMS estrógeno más progestina de WHI, una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad fue aleatorizada actualmente CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg o placebo. Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en la CE más el grupo MPA y 21 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 2.05 (IC 95%, 1.21 a 3.48). El riesgo absoluto de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-años.

En el estudio auxiliar WHIMS de estrógeno solo de WHI, una población de 2.947 histerectomizados las mujeres de 65 a 79 años de edad se asignaron al azar a CE diario (0.625 mg) solo o placebo. Después de un seguimiento promedio de 5.2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos solos y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticados con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE solo versus placebo fue 1,49 (IC 95%, 0,83 a 2,66). El riesgo absoluto de probable demencia para CE solo versus placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-años.

Cuando los datos de las dos poblaciones en los estudios de WHIMS estrógeno solo y estrógeno más progestina se combinaron según lo planeado en el protocolo WHIMS, el riesgo relativo general informado de demencia probable fue 1.76 (IC 95%, 1.19 a 2.60). Dado que ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Enfermedad de la vesícula

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos.

Hipercalcemia

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



La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en mujeres con cáncer de seno y metástasis óseas. Si hipercalcemia ocurre, se debe suspender el uso del medicamento y tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio en suero.

Anormalidades Visuales

Se ha informado de trombosis vascular retiniana en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación en espera de examen si hay una pérdida de visión parcial o completa repentina, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben suspenderse permanentemente.

Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido Histerectomía

Los estudios sobre la adición de una progestina durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han reportado una incidencia reducida de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento con estrógenos solo. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Presión sanguínea elevada

En un pequeño número de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales de la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un gran, aleatorizado, ensayo clínico controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial.

Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertriglicéridos ya existentes, la terapia con estrógenos puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Considere la interrupción del tratamiento si se produce pancreatitis.

Insuficiencia hepática y / o antecedentes de ictericia colestática

Los estrógenos pueden metabolizarse mal en mujeres con insuficiencia hepática. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe suspender la medicación.

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



Hipotiroidismo

La administración de estrógenos aumenta los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG). Las mujeres con función tiroidea normal pueden compensar el aumento de TBG produciendo más hormona tiroidea, manteniendo así concentraciones de T4 y T3 libres séricas en el rango normal. Las mujeres dependientes de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea que también reciben estrógenos pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de la tiroides. Estas mujeres deben controlar su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable.

Retención de líquidos

Los estrógenos y las progestinas pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Las mujeres con afecciones que pueden verse influenciadas por este factor, como una disfunción cardíaca o renal, justifican una observación cuidadosa cuando se prescriben estrógenos más progestinas.

Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe usarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo como puede ocurrir hipocalcemia inducida por estrógenos.

Exacerbación de la endometriosis

Se han notificado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de la histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de la histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Angioedema hereditario

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en mujeres con angioedema hereditario.

Exacerbación de otras condiciones

La terapia con estrógenos puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe usarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

Pruebas de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) y estradiol sean perjudiciales en el manejo de síntomas vasomotores moderados a severos.

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



Interacciones de prueba de laboratorio de drogas

Tiempo de protrombina acelerado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento de plaquetas; factores aumentados II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y beta tromboglobulina; niveles disminuidos de antifactor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; aumento de antígeno plasminógeno y actividad.

Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG) que conducen a un aumento de la hormona tiroidea total circulante medida por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La absorción de resina T3 disminuye, lo que refleja la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se alteran. Mujeres en terapia de reemplazo puede requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que conduce a un aumento de la circulación total de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Concentraciones de hormonas libres, como la testosterona y estradiol, pueden estar disminuidas. Se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno / renina sustrato, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento de la subfracción plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol HDL2 concentraciones, concentraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.
Intolerancia a la glucosa.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

La seguridad de las cápsulas de estradiol y progesterona se evaluó en un ensayo de fase 3 de 1 año que incluyó a 1.835 mujeres posmenopáusicas (1684 fueron tratadas con cápsulas de estradiol y progesterona una vez al día y 151 mujeres recibieron placebo). La mayoría de las mujeres (~ 70%) en los grupos de tratamiento activo fueron tratadas durante ≥ 326 días.

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



Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con una incidencia de $\geq 3\%$ en las cápsulas de estradiol 1 mg y progesterona 100 mg, grupo y numéricamente mayores que las informadas en el grupo placebo se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con una frecuencia $\geq 3\%$ y numéricamente más frecuentes en mujeres que reciben 1 mg de estradiol y cápsulas de 100 mg de progesterona.

Término preferido	Estradiol 1 mg / Progesterona 100 mg (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilidad en mamas	43 (10.4)	1 (0.7)
Cefalea	14 (3.4)	1 (0.7)
Hemorragia vaginal	14 (3.4)	0
Descarga vaginal	14 (3.4)	1 (0.7)
Dolor pélvico	13 (3.1)	0

Interacciones:

Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg.

Interacciones metabólicas

Efectos de otras drogas sobre los estrógenos y las progestinas

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos y las progestinas se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos de estrógeno y progestina. Los inductores de CYP3A4, como las preparaciones de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestinas, lo que posiblemente resulte en una disminución de los efectos terapéuticos y / o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambas, y pueden provocar efectos secundarios.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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



El uso de estrógeno, solo o en combinación con un progestágeno, debe limitarse a la más baja dosis efectiva disponible y durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos individuales de la mujer. Las mujeres posmenopáusicas deben reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

Tomar una sola cápsula de Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg, por vía oral cada noche con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013074 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

3.1.5.3 SMECTAGO SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Expediente : 20195462
Radicado : 20201255494
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada sobre contiene 3 g de Diosmectita

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Este fármaco está indicado en el tratamiento de:

- Diarrea aguda en niños mayores de 2 años además de la solución de rehidratación oral, y en adultos;
- Diarrea crónica (diarrea a largo plazo) en adultos;
- Dolor asociado con enfermedades intestinales funcionales en adultos.

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



Contraindicaciones:

En lactantes y niños menores de 2 años: no se debe utilizar SmectaGo®.

En niños mayores de 2 años: SmectaGo® debe usarse solo en el tratamiento de la diarrea aguda (máximo de 7 días), en asociación con la administración temprana de una solución de rehidratación oral (SRO). Se debe evitar cualquier uso crónico de SmectaGo®.

En adultos: no se recomienda el uso prolongado o repetido de SmectaGo® sin asesoramiento médico.

Precauciones y advertencias:

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de tomar la suspensión oral de 3 g de SmectaGo® en sobre:

- en caso de antecedentes de estreñimiento severo.

Consulte a su médico:

- En caso de diarrea aguda, si sus síntomas no mejoran o empeoran dentro de los 3 días posteriores al tratamiento,
- Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), por debajo de 100 mg por dosis diaria.

Este medicamento contiene 22,4 mg de propilenglicol en cada sobre.

Niños

SmectaGo® debe utilizarse únicamente en niños mayores de junto con la administración temprana de una solución de rehidratación oral (SRO), para evitar la deshidratación. La duración del tratamiento no debe exceder los 7 días.

Reglas dietéticas adicionales

Este tratamiento es complementario a las reglas dietéticas:

- Asegure la rehidratación con abundantes bebidas saladas o dulces, para compensar la pérdida de líquidos debido a la diarrea (el requerimiento diario promedio de agua en un adulto)
- Mantenga la ingesta de alimentos mientras la diarrea persiste, pero excluyendo algunos alimentos, especialmente vegetales y frutas crudas, vegetales verdes, platos picantes, así como alimentos o bebidas congelados;

Embarazo y lactancia

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



SmectaGo® no se recomienda durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

SmectaGo® conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los padecen.

Los efectos secundarios que pueden ocurrir con SmectaGo® se enumeran a continuación según su frecuencia.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Estreñimiento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada

- Erupción

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Urticaria (erupción cutánea con picazón)

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Síntomas de una reacción alérgica, como enrojecimiento de la cara para respirar, desmayos, colapso

Si siente alguno de estos efectos, debe ver a un médico de inmediato.

Interacciones:

La ingesta de este medicamento puede disminuir la absorción de otros medicamentos tomados al mismo tiempo. Por lo tanto, no debe tomarse ningún otro medicamento al mismo tiempo que SmectaGo®.

Debe seguir un intervalo de 2 horas entre la ingesta de SmectaGo® y otros medicamentos, si es posible.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

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



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Siempre tome este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como le haya indicado su médico o farmacéutico. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

Dosis

Tratamiento de diarrea aguda:

En los niños de 2 años de edad: 4 sobres por día durante 3 días, luego 2 sobre por día durante 4 días.

En adultos: en promedio, 3 sobres por día durante 7 días. En la práctica, la dosis diaria se puede duplicar al comienzo del tratamiento.

Otras indicaciones:

En adultos: en promedio, 3 sobres al día.

La suspensión se licúa amasando el sobre entre los dedos antes de abrirlo.

El contenido del sobre puede tragarse sin diluir o mezclarse con un poco de agua antes de beberlo.

En los niños, el contenido del sobre puede mezclarse con un poco de agua en un biberón, o mezclarse con un alimento semilíquido: cereal, fruta estofada o en puré, frasco de comida para bebés, etc.

Preferiblemente, tomar a distancia de las comidas.

Si toma más SmectaGo®, suspensión oral en sobre de la que debería: Tomar demasiada SmectaGo® puede causar estreñimiento. El estreñimiento generalmente desaparece cuando se suspende el tratamiento o cuando se reduce la dosis.

Pregúntele a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar SmectaGo®, suspensión oral en sobre:

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

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



- Inserto allegado mediante radicado No. 20201255494

CONCEPTO: Revisada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora observa que los estudios fase III sobre el balance beneficio-riesgo, no evidencian resultados robustos. La sala encunetra tres revisiones sistemáticas (*Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Curr Infect Dis Rep. 2020; Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM 2018; Das RR, Sankar J, Naik SS. Arch Dis Child. 2015*) sobre la utilidad de diosmectita en niños con diarrea aguda, las cuales evalúan la evidencia como de baja certidumbre.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado adjuntar nueva información clínica, que permita establecer el balance beneficio-riesgo a la luz del estado del arte y precisar la indicación y posología en los diferentes grupos etarios.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RINVOQ 30 MG

Expediente : 20189553
Radicado : 20201178194 / 20201191025 / 20201191091
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 30 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

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

Contraindicaciones:

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

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



- Embarazo

Precauciones o advertencias

Infecciones serias

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

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

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

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

Tuberculosis

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

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

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



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

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

Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades. Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ.

Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

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

Toxicidad embrionaria y fetal

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



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

Parámetros del laboratorio

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

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

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

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

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

Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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



Productos medicinales inmunodepresores

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	

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



Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

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

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

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa

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



para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con

MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) $\geq$ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una

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



medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

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

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

Elevaciones de lípidos

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

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

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

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

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



Linfopenia

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

Anemia

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

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

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



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

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

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

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



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

Tuberculosis

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

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

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

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

Malignidad

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

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



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

Niveles elevados de lípidos

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

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

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

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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



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

Anemia

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

Población pediátrica

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

Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

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

Poblaciones especiales

Dosificación en poblaciones especiales

Pedriátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide

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

Geriátrica

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



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

Insuficiencia renal

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

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

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

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg. RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

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

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



Administración

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

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

Inicio de la dosis

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

Dosis olvidada

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

Interrupción de la dosis

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

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide

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

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes

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



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

Insuficiencia renal

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

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201178194

CONCEPTO: La Sala no encuentra justificación de la concentración solicitada Rinvoq 30 mg en la indicación aprobada: RINVOQ está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Adicionalmente, se le recuerda al interesado que en la actualidad se encuentra en curso el trámite de evaluación farmacológica de ampliación para incluir la indicación dermatitis atópica moderada a severa, la Sala hizo el requerimiento correspondiente en Acta 03 de la SEMNNIB y se encuentra a la espera de la respuesta.

3.1.6.2 REVLIMID

Expediente : 20172294
Radicado : 20191218848 / 20201245193
Fecha : 18/12/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S

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



Composición:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndromes mielodisplásicos

Síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q.

Mieloma Múltiple

En mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona.

Limitaciones de uso

REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

Contraindicaciones:

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad al principio activo, talidomida, pomalidomida o alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Lactancia

Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento

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



durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID. Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 4 semanas después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar espermia [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 4 semanas tras la discontinuación del medicamento ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal [Ver Uso en Poblaciones Específicas], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.

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



- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de REVLIMID en combinación con dexametasona, monitoree mensualmente (cada 4 semanas).

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

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



Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas.

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

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



Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6

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



% en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad.. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de REVLIMID si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o

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



concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad

Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos al auto-HSCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Neuropatía periférica: (*Ver Reacciones Adversas*)

Electrofisiología cardíaca

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



Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular (consulte "Propiedades / Efectos").

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de REVLIMID contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad hematológica; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Tromboembolia venosa y arterial; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Segundas neoplasias primarias; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona (ver Advertencias y Precauciones)
- Hepatotoxicidad; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de lisis tumoral; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones de llamarada en el tumor; (Ver Advertencias y Precauciones)
- Alteración de la movilización de células madre. (Ver Advertencias y Precauciones)

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



- Trastornos tiroideos (Ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

MM recientemente diagnosticado – Terapia de combinación con REVLIMID

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio fase 3 de gran volumen que recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID con dosis baja de dexametasona (Rd) administrada en 2 duraciones de tiempo diferentes (es decir, hasta enfermedad progresiva [Rama Rd Continuous; N = 532] o por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Rama Rd18; N = 540] o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (Rama MPT; N = 541) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de la duración del tratamiento en la rama Rd Continuous fue de 80,2 semanas (rango 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango 0,16 a 56,7).

En general, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron comparables en la rama Rd Continuous y en la rama Rd18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones de Grado 3 o 4 informadas con más frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipocalcemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones se produjo en la rama Rd Continuous (75%) en comparación con la rama MPT (56%). Hubo más reacciones adversas por infecciones grado 3,4 y serias en la rama Rd Continuous que en la rama MPT o en la Rd18.

En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción de la dosis de REVLIMID fueron eventos de infección (28,8%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de REVLIMID fue de 7 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducción de la dosis de REVLIMID en la rama Rd Continuous fueron los eventos hematológicos (10,7%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de REVLIMID fue de 16 semanas. En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron los eventos de infección (3,4%).

En ambas ramas Rd, las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron en general mayores en los primeros 6 meses de tratamiento, y luego las frecuencias disminuyeron a lo largo del tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto por las cataratas. La frecuencia de la aparición de cataratas aumentó a lo largo del tiempo con 0,7% durante los primeros 6 meses y hasta 9,6% hacia el segundo año de tratamiento con Rd Continuous.

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



La Tabla 10 resume las reacciones adversas informadas para las ramas de tratamiento Rd Continuous, Rd18 y MPT.

Tabla 10: Todas las reacciones adversas en $\geq 5,0\%$ y reacciones adversas de grado 3/4 en $\geq 1,0\%$ de los pacientes en las ramas Rd Continuous o Rd18*

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous(N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga [%]	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)
Pirexia ^c	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)
Dolor de tórax no cardíaco ^f	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	<1%	< 1%	< 1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)
Dolor abdominal ^{% f}	109 (20,5)	78 (14,4)	60 (11,1)	7 (1,3)	9 (1,7)	< 1%
Dispepsia ^f	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	<1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32,0)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7,0)	34 (6,3)	28 (5,2)
Espasmos musculares ^f	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	< 1%	< 1%	< 1%
Artralgia ^f	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	9 (1,7)	8 (1,5)	8 (1,5)
Dolor óseo ^f	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Dolor en las extremidades ^f	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	8 (1,5)	8 (1,5)	7 (1,3)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	< 1%	< 1%	< 1%
Dolor de tórax musculoesquelético ^f	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	6 (1,1)	< 1%	< 1%
Debilidad muscular ^f	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	< 1%	< 1%	< 1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)
Nasofaringitis ^f	80 (15,0)	54	33 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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



		(10,0)				
Infección del tracto urinario ^f	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	8 (1,5)	8 (1,5)	< 1%
Infección del tracto respiratorio	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	< 1%	8 (1,5)	< 1%

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
superior ^{c% f}						
Neumonía ^{c@}	93 (17,5)	87 (16,1)	56 (10,4)	60 (11,3)	57 (10,5)	41 (7,6)
Infección del tracto respiratorio [%]	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)
Gripe ^f	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Gastroenteritis ^f	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	0 (0,0)	< 1%	< 1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Rinitis ^f	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepsis ^{c@}	33 (6,2)	26 (4,8)	18 (3,3)	26 (4,9)	20 (3,7)	13 (2,4)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	< 1%	0 (0,0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33,0)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	60 (11,1)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^{c,e}	117 (22,0)	89 (16,5)	113 (20,9)	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)
Epistaxis ^f	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	< 1%	< 1%	0 (0,0)

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



Dolor orofaríngeo ^f	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5,1)	29 (5,4)	< 5%	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Hipocalemia [%]	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)
Hiperglucemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación [%]	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	8 (1,5)	13 (2,4)	9 (1,7)
Gota ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ^{% e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)
Hiponatremia ^{% e}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)

Sistema corporal Reacción Adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	139 (26,1)	151 (28,0)	105 (19,4)	39 (7,3)	38 (7,0)	33 (6,1)
Prurito ^f	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0,0)
Depresión	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^{c%}	55 (10,3)	39 (7,2)	22 (4,1)	30 (5,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Hipotensión ^{c%}	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	11 (2,1)	8 (1,5)	6 (1,1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	< 1%	6 (1,1)	6 (1,1)
Contusión ^f	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)

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



Cataratas subcapsulares ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias						
Disminución del peso	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)
Trastornos cardiacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarto de miocardio (incluido el agudo) ^{c, e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluida la aguda) ^{c@, f}	49 (9,2)	54 (10,0)	37 (6,8)	28 (5,3)	33 (6,1)	29 (5,4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)
Carcinoma de células basales ^{e, f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0,0)

Nota: Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contabilizado una sola vez bajo el SOC/PT aplicable. Sistema Corporal / Reacción Adversa.

a Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en por lo menos 5,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 2,0% mayor (%) en las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

b Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

c Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

d Los términos preferentes para el Sistema corporal y trastornos de la sangre y del sistema linfático se incluyeron por criterio médico como reacciones adversas conocidas para Rd Continuous/Rd18, y también se han informado como serias.

e Nota a pie de página "a" no aplicable

f Nota a pie de página "b" no aplicable.

@ - reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal

% - reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró de amenaza de vida (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluyó con los casos de muerte)

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



*Las reacciones adversas incluidas en los términos de reacciones adversas combinadas:

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal

Neumonías: neumonía, neumonía lobar, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por pneumocystis jiroveci, neumonía por legionella, neumonía estafilocócica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por escherichia, neumonía estreptocócica, neumonía viral

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por klebsiella, sepsis por pseudomonas

Erupción cutánea: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción cutánea pustular

Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis venosa de las extremidades, trombosis venosa.

MM recientemente diagnosticada - Terapia de mantenimiento con REVLIMID después de Auto-HSCT:

Los datos fueron evaluados en 1018 pacientes en dos ensayos aleatorios quienes recibieron al menos una dosis de REVLIMID 10 mg diarios como terapia de mantenimiento después de auto-HSCT hasta la enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La duración media del tratamiento con REVLIMID fue de 30,3 meses para el Estudio de Mantenimiento 1 y 24,0 meses para el Estudio de Mantenimiento 2 (rango general en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A partir de la fecha de corte del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) en el grupo del Estudio de Mantenimiento 1 de REVLIMID estaban todavía en tratamiento y ninguno de los pacientes en el grupo del Estudio de Mantenimiento 2 de REVLIMID estaba aún en tratamiento en la misma fecha de corte.

Las reacciones adversas incluidas en el Estudio de Mantenimiento 1 incluyeron los eventos reportados

después del trasplante (conclusión de altas dosis de melfalán / auto-HSCT) y el período de tratamiento de mantenimiento. En el Estudio de Mantenimiento 2, las reacciones adversas fueron sólo del período del tratamiento de mantenimiento. En general, las reacciones adversas más frecuentes (más del 20% en el grupo REVLIMID) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, rash, fatiga, astenia, espasmo

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



muscular y pirexia. Las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes (más del 20% en el grupo REVLIMID) incluyeron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas graves de infección pulmonar y neutropenia (más del 4,5%) se produjeron en el grupo de REVLIMID.

Para REVLIMID, las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción de la dosis fueron eventos hematológicos (29,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuente que condujeron a la reducción de la dosis de REVLIMID fueron eventos hematológicos (17,7%, datos disponibles sólo en el Estudio de Mantenimiento 2). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron trombocitopenia (2,7%) en el Estudio de Mantenimiento 1 y neutropenia (2,4%) en el Estudio de Mantenimiento 2.

Las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron generalmente más altas en los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante el tratamiento.

La Tabla 11 resume las reacciones adversas notificadas para los grupos de tratamiento de REVLIMID y de mantenimiento con placebo.

Tabla 11: Todas las reacciones adversas en el $\geq 5.0\%$ y de Grado 3/4 en el $\geq 1.0\%$ de los pacientes en los grupos de REVLIMID frente a Placebo *

Reacción adversa Sistema corporal	Estudio de Mantenimiento 1				Estudio de Mantenimiento 2			
	Todas las reacciones adversas [a]		Reacciones adversas Grado 3/4 [b]		Todas las reacciones adversas [a]		Grade 3/4 Adverse Reactions [b]	
	REVLIMI D (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMI D (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMI D (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMI D (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos								
Neutropenia ^c %	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
Trombocitopenia ^c %	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
Leucopenia ^c	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
Anemia	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
Linfopenia	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
Pancitopenia ^{c d} %	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)
Neutropenia febril ^c	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)

Infecciones e Infestaciones[#]

Infección del tracto respiratorio superior ^c	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
---	------------	------------	----------	----------	------------	-----------	----------	----------

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



Infección neutropénica	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neumonías* ^c %	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
Bronquitis ^c	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Nasofaringitis ^c	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
Rinitis ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis ^c	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gripe ^c	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
Infección pulmonar ^c	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^c	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
Infección ^c	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección del tracto urinario ^{c d e}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteriemia ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infección de herpes ^{c d}	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)
Sepsis* ^{c d @}	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Trastornos Gastrointestinales								
Diarrea	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
Náuseas ^c	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vómitos	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipación ^c	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Dolor abdominal ^c	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)

Dolor abdominal superior ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración								
Astenia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
Fatiga	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Pirexia ^c	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Piel seca ^c	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erupción cutánea	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
Prurito	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos del Sistema nervioso								

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



Parestesia ^c	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Neuropatía Periférica* ^c	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
Dolor de cabeza ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Investigaciones								
Aumento de la alanina aminotransferasa	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Hipopotasemia	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Deshidratación	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Espasmos musculares ^c	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
Mialgia ^c	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
Dolor musculoesquelético ^c	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trastornos Hepatobiliares								
Hiperbilirrubinemia ^c	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^c	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disnea ^{c e}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
Rinorrea ^c	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolia pulmonar ^{c d e}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda* ^{c d %}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)								
Síndrome mielodisplásico ^{c d e}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Nota: Los AE se codifican en el sistema corporal / reacción adversa usando MedDRA v15.1. Un sujeto con múltiples apariciones de un AE se cuenta sólo una vez en cada categoría de AE.

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



- a. Todos los AEs emergentes del tratamiento en al menos el 5% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos 2% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
 - b. Todos los AEs de grado 3 o 4 emergentes en el tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
 - c. Todos los AEs graves emergentes del tratamiento en al menos el 1% de los pacientes del grupo de mantenimiento con Lenalidomida y al menos el 1% más frecuentes (%) que el grupo de mantenimiento con placebo.
 - d. Nota al pie de página "a" no aplicable para ninguno de los estudios.
 - e. Nota al pie de página "b" no aplicable para ningún estudio.
- @ ADRs donde al menos uno tuvo resultado fatal.
- % ADRs donde por lo menos uno fue considerado como una amenaza para la vida (si el resultado del evento fue la muerte, se incluye con los casos de muerte).
- # Todas las reacciones adversas bajo el Sistema Corporal de Infecciones e Infestaciones excepto las infecciones raras de interés para la Salud Pública serán consideradas catalogadas.
- * Reacciones adversas para términos de ADR combinados (basados en TEAE PTs relevantes incluidos en los Estudios de Mantenimiento 1 y 2 [según MedDRA v 15.1]):
- Neumonías: Bronconeumonía, Neumonía de Lobar, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*,
Pneumonia *klebsiella*, Pneumonia *legionella*, Neumonía micoplasmal, Neumonía neumocócica, Neumonía estreptocócica, Neumonía viral, Trastorno pulmonar, Neumonitis
- Sepsis: sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, sepsis, choque séptico, sepsis estafilocócica
- Neuropatía periférica: Neuropatía periférica, Neuropatía motora periférica, Neuropatía sensitiva periférica, Polineuropatía
- Trombosis venosa profunda: Trombosis venosa profunda, Trombosis, Trombosis venosa

Después de por lo menos una terapia previa para MM

En dos estudios, se evaluaron datos de 703 pacientes, quienes recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID/dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis de REVLIMID en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación con el 21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversos grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que

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



recibieron la combinación de REVLIMID/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las tablas 12, 13 y 14 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 12: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 2\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema Corporal Reacciones adversas	REVLIMID/Dex* (N = 353) n (%)	Placebo/Dex* (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia%	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia@	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia@	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,94)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea@	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas@	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos@	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal@	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		

Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)

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



Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoaestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía [@]	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección del tracto urinario	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Incremento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)
Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalcemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		

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



Trombosis venosa profunda%	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

Tabla 13: Reacciones adversas grado 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal Reacción adversa	REVLIMID/Dex[#] (N = 353) n (%)	Placebo/Dex[#] (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia%	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [@]	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia [@]	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril%	8 (2,3)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda%	29 (8,2)	12 (3,4)
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía [@]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección del tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [@]	14 (4,0)	3 (0,9)
Distrés respiratorio [@]	4 (1,1)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Trastornos gastrointestinales		

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



Diarrea@	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2,0)	1 (0,3)

Náuseas@	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular@	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiencia cardíaca congestiva@	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Mareos	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos oculares		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

Tabla 14: Reacciones adversas graves reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Sistema corporal Reacción adversa	REVLIMID/Dex ^{&} (N = 353) n (%)	Placebo/Dex ^{&} (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia febril%	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda%	26 (7,4)	11 (3,1)
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía	33 (9,3)	21 (6,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar@	13 (3,7)	3 (0,9)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular@	11 (3,1)	2 (0,6)

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



Insuficiencia cardíaca congestiva@	5 (1,4)	0 (0,00)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular@	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea@	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de hueso	4 (1,1)	0 (0,0)

Para las tablas 12, 13 y 14 de arriba:

@ reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal.

% reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró que puso en peligro la vida (si el resultado de la reacción fue muerte, se incluye en los casos de muerte) .

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con REVLIMID/dexametasona fue 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con placebo/dexametasona fue 23 semanas. Esto debería considerarse cuando se compara la frecuencia de reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

Tromboembolia venosa y arterial

TEV y TEA están aumentados en pacientes tratados con REVLIMID

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% en el grupo placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo

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



menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o severa (1,7%) en una tasa más alta en el grupo de REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,6% y 0,6% respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación debido a reacciones adversas de infarto de miocardio (incluido el agudo) fue de 0,8% en el grupo de REVLIMID/dexametasona y ninguna en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa (todos los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%), o como una reacción adversa severa (1,9%, 0,6% y 0,9%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Se informó ACV como una reacción adversa seria (2,3%) o severa (2,0%) en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,9% y 0,9% respectivamente en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación por ACV fue del 1,4% en el grupo REVLIMID/dexametasona y del 0,3% en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó ACV como una reacción adversa (todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6% y 0,6%) o como una reacción adversa severa (0,6%, 0,6%, 0,2%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Otras reacciones adversas después de por lo menos una terapia previa para MM :
En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas no descritas más arriba que se produjeron en una proporción del $\geq 1\%$ y de por lo menos dos veces el porcentaje de placebo.

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune; hemofilia adquirida.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endocrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar.

Investigaciones: pruebas de la función hepática con resultados anormales, incremento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios del estado de ánimo, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastorno del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel

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



Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En los estudios PETHEMA GEM2012 (Grupos combinados A y B (RVd), n = 458) e IFM 2009 (Grupo A (RVd), n = 356), la reacción adversa grave observada con más frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona fue:

- Neumonía (5,9%) del PETHEMA GEM2012

En el estudio PETHEMA GEM2012, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib subcutáneo y dexametasona fueron: neuropatía periférica (35.2%), neutropenia (31.9%), trombocitopenia (25.3%).

En el estudio IFM 2009, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona fueron: neuropatía periférica (54.8%), linfopenia (52.2%).

Pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para trasplante que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona

En el estudio SWOG S0777 (Grupo B (RVd), n = 262), las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) con lenalidomida en combinación con bortezomib intravenoso y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron:

Hipotensión (6,5%), infección pulmonar (5,7%), deshidratación (5,0%).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona que con lenalidomida en combinación con dexametasona fueron: Fatiga (73.7%), neuropatía periférica (71.8%), trombocitopenia (57.6%), estreñimiento (56.1%), hipocalcemia (50.0%).

Síndromes mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en todos los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de REVLIMID. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos observados informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Le siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La tabla 15 resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. La tabla 16 resume las reacciones adversas grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia

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



independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los estudios de rama única realizados, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que están relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 15: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q

Sistema corporal/Evento Adverso [a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100,0)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(61,5)
Neutropenia	87	(58,8)
Anemia	17	(11,5)
Leucopenia	12	(8,1)
Neutropenia febril	8	(5,4)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Prurito	62	(41,9)
Erupción cutánea	53	(35,8)
Piel seca	21	(14,2)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	12	(8,1)
Mayor transpiración	10	(6,8)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema	8	(5,4)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

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



Nasofaringitis	34	(23,0)
Tos	29	(19,6)
Disnea	25	(16,9)
Faringitis	23	(15,5)
Epistaxis	22	(14,9)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	10	(6,8)
Bronquitis	9	(6,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(19,6)
Trastornos de los sentidos		
Dolor de cabeza	29	(19,6)
Hipoestesia	10	(6,8)
Disgeusia	9	(6,1)
Neuropatía periférica	8	(5,4)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	22	(14,9)
Neumonía	17	(11,5)

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



Infección del tracto urinario	16	(10,8)
Sinusitis	12	(8,1)
Celulitis	8	(5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalemia	16	(10,8)
Anorexia	15	(10,1)
Hipomagnesemia	9	(6,1)
Investigaciones		
Aumento de alanina aminotransferasa	12	(8,1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10,1)
Depresión	8	(5,4)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6,8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6,1)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(6,8)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5,4)

[a] El sistema corporal y los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. El sistema corporal y los eventos adversos se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría de EA.

Tabla 16: Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia^[1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio

Eventos adversos ^[2]	10 mg (N=148)	
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131	(88,5)
Neutropenia	79	(53,4)
Trombocitopenia	74	(50,0)
Neumonía	11	(7,4)
Erupción cutánea	10	(6,8)

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



Anemia	9	(6,1)
Leucopenia	8	(5,4)
Fatiga	7	(4,7)
Disnea	7	(4,7)
Dolor de espalda	7	(4,7)
Neutropenia febril	6	(4,1)
Náuseas	6	(4,1)
Diarrea	5	(3,4)
Pirexia	5	(3,4)
Sepsis	4	(2,7)
Mareos	4	(2,7)
Granulocitopenia	3	(2,0)
Dolor de tórax	3	(2,0)
Embolia pulmonar	3	(2,0)
Dificultad respiratoria	3	(2,0)
Prurito	3	(2,0)
Pancitopenia	3	(2,0)
Calambre muscular	3	(2,0)
Infección del tracto respiratorio	2	(1,4)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1,4)
Astenia	2	(1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1,4)
Epistaxis	2	(1,4)
Hipoxia	2	(1,4)
Efusión pleural	2	(1,4)
Neumonitis	2	(1,4)
Hipertensión pulmonar	2	(1,4)
Vómitos	2	(1,4)
Aumento de la transpiración	2	(1,4)
Artralgia	2	(1,4)
Dolor en las extremidades	2	(1,4)
Dolor de cabeza	2	(1,4)
Síncope	2	(1,4)

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



[1] Eventos adversos con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo general de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) versión 2.

[2] Los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con

manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría del evento adverso.

En otros estudios clínicos de REVLIMID en pacientes con SMD, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descritos en las tablas 15 ó 16 :

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: anemia hemolítica tipo cálida, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos del colon, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda, colecistitis, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: infección, bacteremia, infección de línea central, infección por Clostridium, infección de oído, sepsis por Enterobacter, infección por hongos, infección viral por herpes, gripe, infección del riñón, sepsis por Klebsiella, neumonía lobar, infección localizada, infección oral, infección por Pseudomonas, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia post-procedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión de médula espinal.

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre, cultivo negativo, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática con resultados anormales, aumento de troponina I.

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



Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, pirofosfato condrocalcinosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquioloalveolar, cáncer de pulmón con metástasis, linfoma, cáncer de próstata con metástasis.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, disminución del nivel de conciencia, disartria, migraña, compresión de médula espinal, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculos uretrales, masa renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofílica febril aguda.

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno de la arteria aorta, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID. Debido a que una población de tamaño incierto reporta voluntariamente estas reacciones, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática (incluyendo fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica / colestática mixta, pruebas de laboratorio hepáticas, transitorias anormales

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, enfermedad aguda de injerto contra el huésped (tras trasplante hematopoyético alogénico); rechazo de trasplante de órgano sólido.

Infecciones e infestaciones: Reactivación viral (como el virus de la hepatitis B y el herpes zóster [culebrilla]). Se han reportado casos de leucoencefalopatía progresiva multifocal.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos):

Síndrome de lisis tumoral, reacción de exacerbación tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Interacciones

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



Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el AUC_{0-∞} de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de hacer una evaluación de riesgo- beneficio en pacientes con mieloma múltiple que reciben REVLIMID.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con MM que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de REVLIMID (Ver Advertencias y Precauciones)

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



REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

- Tratamiento inicial: REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona.

El tratamiento con REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1000/\text{mcL}$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50000/\text{mcL}$.

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, ó
- los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m^2 de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, ó
- 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Esquema de dosificación recomendado para REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/ m^2)	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/ m^2)	•			•				•			•											
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•										

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del MM

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



Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 7 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 7 : Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $< 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior $< 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $< 1000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio
Para cada caída posterior $< 1000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente



Etapas de la reducción de la dosis

Lenalidomida	
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	5 mg día por medio

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a < 30000 /mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a ≥ 50000 mc/L	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 30000/mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 50000 /mcL	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

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



Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 500/\text{mcL}$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y ANC $< 1000/\text{mcL}$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $500/\text{mcL}$ o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC $\geq 1000/\text{mcl}$ y/o recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mcl}$). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 8 que está a continuación.

Tabla 8: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM



Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior $< 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior $< 1000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

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



Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a $\leq$ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple (ver Tabla 9)

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID

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



Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
---	-----------------------------------

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$<30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:

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



Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por ≥ 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:
(ver Tabla9)

Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 9. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

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



Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver Posología y administración).

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal: Ocho sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr) de 50 a 79 ml / min calculados con Cockcroft-Gault), 9 sujetos con insuficiencia renal moderada (CLcr de 30 a 49 ml / min), 4 sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml / min), y 6 pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requirieron diálisis se les administró una sola dosis de 25 mg de REVLIMID. Tres sujetos sanos de edad similar con función renal normal (CLcr > 80 ml / min) también recibieron una dosis única de 25 mg de REVLIMID. Cuando la CLcr disminuyó, la vida media aumentó y el aclaramiento de la droga disminuyó linealmente. Los pacientes con insuficiencia moderada y grave tuvieron un aumento de 3 veces la vida media y una disminución de 66% a 75% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Los pacientes en hemodiálisis (n = 6) tuvieron un aumento aproximado de 4,5 veces en la vida media y una disminución del 80% en el aclaramiento de la droga en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 30% de la droga en el cuerpo se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID en pacientes con insuficiencia renal basándose en el valor CLcr (ver Posología y Administración).

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (definida como bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el límite superior normal (ULN) o cualquier aspartato transaminasa mayor que la ULN) no influyó en la disposición de la lenalidomida. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Otros Factores Intrínsecos: La edad (39 a 85 años), el peso corporal (33 a 135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, MDS o MCL) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de una dosis individual o múltiple de dexametasona (40 mg) no tuvo un efecto clínico en la farmacocinética de dosis múltiple de REVLIMID (25 mg).

La coadministración de REVLIMID (25 mg) después de dosis múltiples de un inhibidor de la P-gp tal como quinidina (600 mg dos veces/día) no aumentó significativamente la C_{max} o la AUC de lenalidomida.

La coadministración del inhibidor de la P-gp y del sustrato temsirolimus (25 mg) con REVLIMID (25 mg) no alteró significativamente la farmacocinética de lenalidomida, temsirolimus o sirolimus (metabolito del temsirolimus).

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



Estudios in vitro demostraron que REVLIMID es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). REVLIMID no es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama humano (BCRP), de los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, de transportadores de anión orgánico (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido 1B1 de transporte de anión orgánico (OATP1B1), transportadores de catión orgánico (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de toxina de extrusión y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y transportadores nuevos de catión orgánico (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de P-GP, bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, u OCT2. Lenalidomida no inhibe o induce las isoenzimas CYP450. La lenalidomida tampoco inhibe la formación de la glucuronidación de bilirrubina en los microsomas de hígado humano con UGT1A1 genotipado como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

Solicitud: El interesado presenta respuesta al Auto No. 2020012177 emitido mediante Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201245193
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20201245193

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en la respuesta de auto y dado que el interesado se acoge al concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitido en el Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.6.1., se aprueba el producto con la siguiente información. El presente concepto actualiza la información aprobada en el Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.6.1.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndromes mielodisplásicos

Síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q.

Mieloma Múltiple

En mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona.

Limitaciones de uso

REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

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



Contraindicaciones:

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad al principio activo, talidomida, pomalidomida o alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Lactancia

Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

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



Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 4 semanas después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 4 semanas tras la discontinuación del medicamento ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal [Ver Uso en Poblaciones Específicas], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

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



Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de REVLIMID en combinación con dexametasona, monitoree mensualmente (cada 4 semanas).

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple

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



recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas.

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

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



En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

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



Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona.

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad.. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de REVLIMID si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

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



Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad

Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos al auto-HSCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Neuropatía periférica: (Ver Reacciones Adversas)

Electrofisiología cardíaca

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



Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular.

Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de REVLIMID contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Toxicidad embrionaria y fetal;
- Toxicidad hematológica;
- Tromboembolia venosa y arterial;
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC;
- Segundas neoplasias primarias;
- Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona
- Hepatotoxicidad;
- Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad;
- Síndrome de lisis tumoral;
- Reacciones de llamarada en el tumor;
- Alteración de la movilización de células madre.
- Trastornos tiroideos

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



Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de REVLIMID (Ver Advertencias y Precauciones)

REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

- **Tratamiento inicial: REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona.**

El tratamiento con REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1000/\text{mCL}$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50000/\text{mCL}$.

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- a) **los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, ó**
- b) **los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.**

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m² de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- a) **20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, ó**

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



b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Esquema de dosificación recomendado para REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•											
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•										

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del MM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 7 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 7 : Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días



Caen a $< 30.000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID , seguir con un hemograma completo semanal Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior $< 30.000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $< 1000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es la única toxicidad	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID , seguir con un CBC semanal Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio
Para cada caída posterior $< 1000/\text{mcL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente

Etapas de la reducción de la dosis

Lenalidomida

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



Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	5 mg día por medio

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a < 30000 /mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a ≥ 50000 mc/L	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 30000/mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 50000 /mcL	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

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



Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 500/\text{mcL}$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y ANC $< 1000/\text{mcL}$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 500/ mcL o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC $\geq 1000/\text{mcl}$ y/o recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mcl}$). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 8 que está a continuación.

Tabla 8: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM



Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM

Cuando las plaquetas:

Acción recomendada:

Caen a $< 30.000/\text{mcL}$

Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal

Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$

Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

Si la dosis diaria es de 5 mg,
Para una caída posterior $< 30.000/\text{mcL}$

Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$

Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:

Acción recomendada:

Caen a $< 500/\text{mcL}$

Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal

Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$

Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

Si la dosis diaria es de 5 mg
Para cada caída posterior $< 1000/\text{mcL}$

Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$

Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

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



Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a $\leq$ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple (ver Tabla 9)

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	REVLIMID Reanudar
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:

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



< 30.000/mcL ó < 50.000/mcL y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
<30.000/mcL ó < 50.000/mcL y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq$ 1000/mcL	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 750/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 1000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal < 1000/mcL	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUES de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por $\geq$ 7 días ó < 500/mcL asociado confiebre ($\geq$ 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

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



Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por ≥ 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD: (ver Tabla9)

Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 9. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft - Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg día por medio

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



CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis
--	---	---

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver Posología y administración).

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

- Inserto allegado mediante radicado No. 20201245193**
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20201245193**

3.1.6.3 SUNITINIB 50 MG CAPSULAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201223381
Fecha : 27/11/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 25 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 37,5 mg de Sunitinib
Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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



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

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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



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

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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



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

Trastornos hematológicos

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

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

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

Trastornos cardíacos

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

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

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

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



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

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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



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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

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

Hepatotoxicidad

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



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

Función renal

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

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

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

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

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

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

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

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



después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

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

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



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

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las

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



reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (=1/10)

Frecuentes (=1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)

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

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

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



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

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



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

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



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

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



		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

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

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

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

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

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

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

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

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

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



- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

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



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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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



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

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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



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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

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



Población pediátrica

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

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

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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



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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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



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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

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



Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto VERSIÓN 1/OCTUBRE 27 DE 2020 allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir VERSIÓN 1/OCTUBRE 27 DE 2020 allegado mediante radicado No. 20201223381

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

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20155788
Radicado : 20181257380 / 20201036587
Fecha CR : 12/06/2020

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



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.7., ya que no se allegaron los perfiles de disolución comparativos en el medio de control de calidad, ni se adjuntaron las respuestas instrumentales (20% de los cromatogramas) de los perfiles de disolución como soporte para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia para el producto capecitabina 150mg tableta recubierta, fabricado por Haupt Pharma frente al producto Xeloda® 150mg capecitabina tableta recubierta, fabricado por Roche Pharma AG.

3.1.7.2 CARBAMAZEPINA TABLETAS

Expediente : 44969
Radicado : 20201148140
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Allegar la documentación completa, incluyendo la información correspondiente a Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.**

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



Lo anterior teniendo en cuenta que en la carta de solicitud de Renovación de Registro Sanitario en folio 9-10 y el Formato ASS-RSA-FM004 folio 4 indican que “se anexa documentación con 3832 folios”; sin embargo, solo fueron allegados 25 folios como se evidencia en el sticker de radicación del trámite.

3.1.7.3 ICLACITIDINA®

Expediente : 20111777
Radicado : 20201181695
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Kemex S.A.

Composición: Cada frasco ampolla contiene azacitidina 100 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para preparar solución inyectable via intravenosa o suspensión inyectable vía subcutánea.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la solicitud de aprobación del estudio de Bioequivalencia para el producto ICLACITIDINA®.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que los centros Cecoltec y Quasfar se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia en las pruebas de morfología de la partícula y osmolaridad respectivamente.**
- **Aclarar si se tuvo en cuenta las observaciones de repetir las pruebas de osmolaridad y de pH, por la presencia de valores atípicos y con el fin de tener una muestra más representativa.**
- **De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en Chile, se deben allegar soportes de esta autorización.**

3.1.7.4 SUNITINIB

Expediente : 20191716
Radicado : 20201203444
Fecha : 30/11/2020
Interesado : VARIFARMA COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : COMBINO PHARM

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



Composición: Cada capsula contiene 15,2 % de sunitinib maleato.

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para solicitud de aprobación de estudios de bioequivalencia para Sunitinib.

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

- **Aclarar la solicitud, ya que en el formato de presentación indica que es para la concentración de Sunitinib 15,2mg (folio 4), sin embargo, dicha concentración no está incluida en normas farmacológicas. Adicionalmente el estudio allegado corresponde a Sunitinib de 50mg y no a Sunitinib 15,2 como se solicita en el formato de presentación.**
- **Allegar la composición cuali-cuantitativa del producto test Sunitinib 50mg, especificando la función de cada excipiente en la formulación.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio en la etapa clínica, se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Aclarar si el lote con el cual se realizó el estudio corresponde a un lote piloto o a un lote industrial. Lo anterior, teniendo en cuenta que el numeral 7.3.1, de la Resolución 1124 de 2016, indica que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.**

3.1.7.5 TIROXIN ® 125 TABLETAS

Expediente : 19943015
Radicado : 20201200425
Fecha CR : 30/11/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vitro* como soporte de la modificación de excipientes para el producto de la referencia.

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



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

- Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
- Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.
- Aclarar si en el parámetro de selectividad de las validaciones allegadas se evaluó el impacto de posibles productos de degradación.
- Justificar por qué en el parámetro de robustez de las validaciones allegadas en medio de control de calidad (código: RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) y búffer pH 1.2, 4.5 y 6.8 (RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) no se realizó pequeños cambios en las condiciones de disolución, tales como: composición de medio (concentración de búfer o surfactante, pH, desaireación), volumen, velocidad de agitación, tiempos de muestreo, y temperatura. Adicionalmente, tener en cuenta que este parámetro debe ser evaluado de manera independiente para cada pH.
- Allegar los resultados de todos los parámetros de la validación correspondientes a los perfiles de disolución a pH 1.2 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos. La información allegada corresponde a parámetros de validación en los que solo se emplea como medio de disolución búffer de pH 4.5 como se evidencia en las curvas de calibración (folios 138 a 145). Tenga en cuenta que las validaciones de perfiles de disolución deben ser realizadas evaluando los parámetros de validación de manera independiente para cada pH y no es válido realizar mix de medios de disolución en la preparación de muestras.
- Allegar resultados del parámetro de linealidad del método para las validaciones de pH 1.2, 4.5 y 6.8, requeridas en el punto anterior.

3.1.7.6 TIROXIN 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20009747
Radicado : 20201205759
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina sódica.

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



Forma farmacéutica: Tabletas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vitro* como soporte de la modificación de excipientes para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.**
- **Aclarar si en el parámetro de selectividad de las validaciones allegadas se evaluó el impacto de posibles productos de degradación.**
- **Justificar por qué en el parámetro de robustez de las validaciones allegadas en medio de control de calidad (código: RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) y búffer pH 1.2, 4.5 y 6.8 (RES-VAL-TEC-131-LEVO-V.01) no se realizó pequeños cambios en las condiciones de disolución, tales como: composición de medio (concentración de búfer o surfactante, pH, desaireación), volumen, velocidad de agitación, tiempos de muestreo, y temperatura. Adicionalmente, tener en cuenta que este parámetro debe ser evaluado de manera independiente para cada pH.**
- **Allegar los resultados de todos los parámetros de la validación correspondientes a los perfiles de disolución a pH 1.2 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos. La información allegada corresponde a parámetros de validación en los que solo se emplea como medio de disolución búffer de pH 4.5 como se evidencia en las curvas de calibración (folios 139 a 146). Tenga en cuenta que las validaciones de perfiles de disolución deben ser realizadas evaluando los parámetros de validación de manera independiente para cada pH y no es válido realizar mix de medios de disolución en la preparación de muestras.**
- **Allegar resultados del parámetro de linealidad del método para las validaciones de pH 1.2, 4.5 y 6.8, requeridas en el punto anterior.**

3.1.7.7 ENDOL® ER 10MG

Expediente : 20166878
Radicado : 20191229557 / 20201180314 / 20201241285
Fecha : 27/11/2019 / 02/10 /2020 / 15/12/2020

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



Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada Tableta contiene oxicodona 10mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta a los requerimientos emitidos en Acta 12 de 2020 numeral 3.1.7.27 de la SEM para la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y bioequivalencia del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evidencia que a dado respuesta satisfactoria a los requerimientos del acta 12 de 2020 numeral 3.1.7.27 de la SEM, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia en ayuno y posprandial del producto Endol ER (Oxicodona Clorhidrato) 10mg tableta de liberación prolongada fabricado por Laboratorio Legrand con domicilio en Bogotá, Colombia frente al producto de referencia Oxycotin (Oxicodina Clorhidrato, 10 mg tableta de liberación prolongada fabricado por Purpue Pharmaceuticals LP con domicilio en Estados Unidos.

Cabe señalar que la aprobación del estudio de bioequivalencia es para el producto farmacéutico terminado que fue presentado para obtención de registro sanitario con visita realizada por el Grupo de Registro Sanitario como responsables del otorgamiento del registro sanitario en cumplimiento a los aspectos farmacéuticos establecidos en el Decreto 677 de 1995.

Se le informa al interesado que el Centro de Estudios Clínicos y científicos Pharma S.A de C.V (CECyC Pharma) no esta aprobado por el Invima como indica en la respuesta a auto sino por la Agencia Sanitaria de Mexico Cofepris.

3.1.7.8 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETAS

Expediente : 20030710
Radicado : 20191150748 / 20201185693
Fecha CR : 19/10/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

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



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en Acta 5 de 2020 para continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2020, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Levotiroxina tableta 150µg por cuanto:

No cumplen los resultados presentados en el estudio con el parámetro de AUC dentro del rango 90% a 111%, establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.7 para producto de estrecho margen terapéutico como es la Levotiroxina, parámetro que fue fijado y aprobado por el Invima en el protocolo Versión 3- BIO 096, en el que se estableció la bioequivalencia de dos formulaciones de levotiroxina estudiadas a partir de T4 total después de realizar la corrección de la línea basal como está establecido en las guías de bioequivalencia para Levotiroxina.

Se le aclara el interesado que lo anterior es basado en el cumplimiento con la Resolución 1124 de 2016 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social y ejecutada por el Invima en el territorio colombiano.

3.1.7.9 CARBIDOPA 25 mg y LEVODOPA 250 mg

Expediente : 1980397
Radicado : 20181022401/20191085367
Fecha CR : 17/11/2020
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia.

Composición: Cada comprimido contiene Levodopa 250 mg + Carbidopa+ 25 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.13. para continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.13., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Levodopa 250mg + Carbidopa 25 tableta , fabricado por Sanofis Aventis de Colombia con domicilio en Cali Colombia , comparado frente al producto



de Sinemet (Levodopa 250mg + Carbidopa 25) tableta, fabricado por Merck Sharp and Dohme Corp.

3.1.7.10 AZAKEM® 50 MG TABLETA

Expediente : 20137850
Radicado : 2017178623 / 20191051764 / 20191114116/ 2018014014 /20201165400
Fecha : 13/10/2020
Interesado : ALKEM LABORATORIES LTD
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LTD

Composición: Cada tableta contiene 50mg de azatriopina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020026665 con el fin de que se revoque su artículo primero y se aprueben los estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del estudio in vivo de bioequivalencia del Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.19, adicional recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Azatioprina 50mg tableta fabricado por Alkem con domicilio en Mumbai, India frente al producto Imuran (Azatioprina) 50mg tableta de laboratorio Prometheus Laboratories.

Frente al perfil de disolución se ratifica el concepto de negación del acta Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.19 por cuanto no dan cumplimiento con lo establecido con el numeral 10. Estudios de equivalencia in vitro de la resolución 1124 de 2016 normatividad vigente en Colombia ya que no fue realizado con las unidades establecidas adicional no allegan la validación de la técnica analítica. El interesado debe considerar que de presentar perfiles de disolución para otras concentraciones del producto Azatioprina debe presentar los perfiles del biolote frente al producto de referencia

El grupo de registro evalúa lo correspondiente de la los aspectos de calidad del producto.

3.1.7.11 LIZGRAM ® 10MG CAPSULAS

Expediente : 20138974
Radicado : 2017189294
Fecha CR : 17/11/2020

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



Interesado : Dr. Reddy's Limited
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada capsula contiene 10mg de Lenalidomida.

Forma farmacéutica: Capsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020033011 del 1/10/2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se aprueben los perfiles de disolución para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición son suficientes, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Lizgram 10mg (Lenalidomida) cápsula frente al biolote Lizgram 25mg (Lenalidomida) capsula ambos fabricados Dr. Reddy's Laboratories Limited Formulations Unit 7 Plot No.P1 to P9, Phase III VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh INDIA.

Cabe aclarar al interesado que bajo la resolución 2018034841 del 13/08/2018 no se aprobó ningún método correspondiente a perfiles de disolución, ya que dicha resolución aprobó el estudio in vivo de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited de la India frente al producto de la referencia Revlimid 25 mg cápsulas de Celgene Corporation., para el producto LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.4.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

La Sala aclara que la solicitud del plan de gestión de riesgo y presentación de informes de seguridad aplica para todos los productos que incluyan el principio activo Lenalidomida.

El grupo de registro debe realizar lo correspondiente a su evaluación del recuso y tener en cuenta el otorgamiento del trámite frente a la información de riesgo.

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



La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los trámites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

El grupo de registro debe realizar lo correspondiente a su evaluación y tener en cuenta el otorgamiento del trámite frente a la información de riesgo demás aspectos de calidad relacionados en el trámite.

3.1.7.12 PREGABLINA 150 MG

Expediente : 20190070
Radicado : 20201183813
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada capsula contiene 150mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- Allegar autorización de Eurofarma como patrocinador a Momenta Farmaceutica S.A.S para presentar el estudio de bioequivalencia ante el Invima.
- Allegar la aprobación por parte del comité de ética con firmas de los responsables, el presentado en el folio 1517 (anexo 1) no está firmado.
- Allegar evidencia y declaración que el producto test no ha tenido cambios en la composición ni procesos de fabricación que puedan originar cambios en su farmacocinética por cuanto el estudio se realizó en 2013.
- Aclarar la empresa que es responsable de generar el documento del folio 560 “protocolo” por cuanto no se evidencia, tenga en cuenta que toda la documentación presentada debe tener visible un responsable en cumplimiento de sistema de calidad y más aún en información de seguridad farmacológica subrogada mediante un estudio de bioequivalencia.

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



- **Allegar la información que presentó en los folios 1365 a 1368 por cuanto la allegada no es legible y no se puede evaluar.**
- **Allegar el formato Código: ASS-RSA-FM079 “Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia” , con los datos completos de la información solicitada del producto de referencia Lyrica (potencia) y del producto test, colocar los folios donde reposa a información que se precisa en el mencionado formato, una de las razones es que se solicita folio donde se adjunta especificaciones de calidad a lo que el interesado coloca como folio la palabra “dossier” lo que no es correcto. Adicional hace lo mismo con la referenciación de folios solicitados en otros ítems en el formato colocando a manera de intervalo (1479-1771) y no precisa folios donde la ubico, recuerde que el interesado debe allegar la información precisa, clara, exacta ante la información que se le solicita, dicho lo anterior dar cumplimiento a esto.**

3.1.7.13 PREGABLINA 75 MG

Expediente : 20189651
Radicado : 20201179309
Fecha : 01/10/2020
Interesado : Momenta Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada capsula contiene 75mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar la solicitud que presenta, por cuanto el interesado presenta producto Pregabalina cápsula de 75mg vs Lyrica 75mg, pero presenta el estudio in vivo del producto Pregabalina cápsula 150mg realizado en el año 2013.**
- **Tenga en cuenta que si la intención es la evaluación de un estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Pregabalina 75mg debe presentarlo frente al producto de referencia Lyrica dando cumplimiento con los criterios de la resolución 1124 de 2016.**

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



- Pero si es optar a bioexención por proporcionalidad debe allegar lo establecido en la resolución mencionada, realizando lo perfiles de disolución contra el biolote (producto Pregabalina del interesado con el cual realizo el estudio in vivo frente al producto de referencia Lyrica) tenga en cuenta que debe estar aprobado el estudio in vivo por el Invima para poder dar un concepto definitivo a los perfiles de disolución como requisito de optar a bioexención por proporcionalidad.
- Si presenta perfiles de disolución por BCS debe ser realizado frente al producto de referencia Lyrica de la misma concentración del producto test y presentar la prueba de solubilidad dando cumplimiento con la resolución 1124 de 2016.
- Al presentar bioexención por proporcionalidad o BCS debe allegar la validación analítica de los perfiles de disolución a los pH(s) 1,2; 4,5 y 6,8 dando cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016, tenga en cuenta que la validación debe haber sido efectuada previamente al desarrollo de los perfiles de disolución. Adicional allegar los perfiles de disolución con los productos correspondientes a los pH(s) mencionados al igual que la disolución de QC si tiene un medio diferente a los citados
- Para todos los casos anteriores debe allegar soportes analíticos como son cromatogramas o lo que aplique según la metodología analítica, que correspondan al 20% del total obtenido deben ser representativos de los ensayos realizados, contener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, analista responsable, volumen de inyección, etc.
- Tenga en cuenta que una vez sea evaluada la respuesta que presente para el requerimiento aquí realizado, se hará un pronunciamiento definitivo de aceptar o negar, por cuanto al no allegar el interesado la información correspondiente, clara, exacta, precisa y completa en el radicado inicial no es viable hacer un segundo requerimiento.
- Allegar evidencia y declaración que el producto test no ha tenido cambios en la composición ni procesos de fabricación con los presentados al grupo de registro sanitario.
- Allegar el formato Código: ASS-RSA-FM079 “Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia”, con los datos completos de la información solicitada del producto de referencia y del producto test y todos los ítems solicitados precisando la ubicación de la información.

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



- **Allegar los certificados de análisis de los productos que emplee en el análisis tenga en cuenta que debe evidenciar lote, fabricante, fecha de fabricación (cuando aplique), fecha de vencimiento y potencia esta no debe diferir en más del 5% entre el producto de referencia y producto test**

3.1.7.14 DUTAZ DUO®

Expediente : 20188809
Radicado : 20201169174
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sag Manufacturing S.L.U.

Composición: Cada capsula dura contiene dutasteride 0.5mg + tamsulosina 0.4mg

Forma farmacéutica: Capsula dura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word para cada estudio**
- **Allegar autorización de Galenicum Healts S.L quien es el patrocinador del estudio de bioequivalencia al laboratorio fabricante SAG Pharmaceutica y a Laboratorio Legrand para la presentación del estudio ante el Invima.**
- **Allegar el certificado de análisis del producto de referencia este debe contener la fecha de vencimiento, potencia del principio activo**
- **Aclarar la expresión del principio activo tamsulosina como sal o como base para el producto de referencia, ya que hay inconsistencia al indicar Tamsulosina Clorhidrato equivalente a 0,4 mg de Tamsulosina Clorhidrato.**
- **Aclarar en cual proceso participa como acondicionador el laboratorio Legrand, de conformidad a la información allegada en el formato Código: ASS-RSA-FM079, como no se evidencia en el estudio.**
- **Aclarar los códigos de los estudios por cuanto en el formato ASS-RSA-FM079 indica código 2017-001592-23 fecha 22 de marzo de 2018 y código 2017-**

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



003227-29 fecha 27 de noviembre de 2018 pero indican también los códigos GAL-DUT-TAM-08 Y GAL-DUT-TAM-10 en la información allegada.

- Aclarar el motivo por el cual no presenta el estudio con la matriz orina de acuerdo a la información presentada en el formato ASS-RSA-FM079.
- Cuál es el coeficiente de variación empleado para el cálculo del número de participantes en el estudio, por cuanto la información que allegó presenta intervalos para el cálculo del número de los participantes. Adicional aclarar por qué solo se tiene en cuenta el CV% de Tamsulosina para el cálculo del tamaño muestral y allegar el soporte bibliográfico donde se evidencia que el coeficiente de variación es del 19%.
- Allegar información tabulada de las validaciones realizadas donde se evidencie condiciones establecidas para el desarrollo del análisis y resultados obtenidos como es tiempo de retención, áreas y desviación obtenidas entre las mismas, y aclarar si corresponde a validación completa o parcial.
- Allegar la información completa del desarrollo de la prueba de precisión intermedia de la validación para cada activo del medicamento, debe evidenciar proceso de preparación de muestras, pesos, diluciones, áreas obtenidas y tratamiento estadístico y soporte cromatográfico
- Allegar la evidencia cromatografica del bioanálisis de las muestras para el activo Dusteride del producto debe corresponder al 20% del total obtenido, así como allego los de Tamsulosina.
- Allegar el certificado analítico que evidencie el fabricante de la materia prima del API de Dusteride utilizada para la fabricación del producto terminado que se utilizó en el estudio, por cuanto el interesado indica tener dos fabricantes para esta materia prima. Tenga en cuenta que al utilizar más de un fabricante para los principios activos debe presentar lo correspondiente a bioequivalencia entre los productos terminados. Lo que presento no es aceptado como soporte, ya que debe realizar las pruebas establecidas para este caso y estar validadas las metodologías analíticas utilizadas.
- Allegar declaración firmada que demuestre que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

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



- **Allegar el poder otorgado al solicitante del tramite por cuanto indica en el formato que no tiene poder.**

Adicionalmente, la Sala aclara la forma farmacéutica para la asociación dutasteride 0.5 mg + tamsulosina 0.4 mg, para su inclusión en la Norma farmacológica 9.2.0.0.N30, la cual es cápsula dura que contiene pellets de liberación prolongada de tamsulosina y cápsula blanda que contiene dutasteride.

3.1.7.15 ALCAP - CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20152744
Radicado : 20181212435 / 20201174798
Fecha : 25/09/2020
Interesado : AL Pharma S.A.
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición:
Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta a los requerimientos emitidos en Acta 36 de 2018 numeral 3.1.7.10 de la SEM para la aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 36 de 2018 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Capecitabina 500mg tableta fabricado Shilpa Medical Limited con domicilio en Telangana India , frente el producto de referencia Xeloda de Roche.

3.1.7.16 NILTIB® 150MG CÁPSULAS

Expediente : 20174984
Radicado : 20191255393
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición:
Cada Capsula dura contiene clorhidrato de nilotinib dihidrato equivalente a nilotinib 150mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

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



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

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

- **Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado.**
- **Como el nilotinib es un medicamento BCS Clase 4, el estudio de bioexención debe ser presentado con un biolote del fabricante Hetero Labs Limited Unit V. Allegar aprobación del estudio in vivo donde se evidencie el número de lote del medicamento test aprobado, el número de lote del medicamento referencia, la fecha de realización del estudio, el certificado analítico del medicamento referencia utilizado en el ensayo in vivo y el certificado analítico de la muestra test evaluada por bioexención.**
- **Allegar validación completa para la determinación in vitro de nilotinib en los medios de HCl 0,1N pH: 1,2, Buffer acetato de pH: 4,5 y buffer fosfato pH: 6,8; siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.**
- **Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada una de las valoraciones realizadas en los tres medios del ensayo in vitro: pH 1,2; 4,5 y 6.8. Incluir cálculos realizados para la determinación del porcentaje disuelto y en cada uno de los puntos de muestreo para los perfiles comparativos entre el medicamento test y medicamento referencia. Incluir cálculo de valor f2 y grafico comparativo.**

3.1.7.17 MOFMY® MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 MG CAPSULAS

Expediente : 20190918
Radicado : 20201193663
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición:
Cada cápsula contiene micofenolato de mofetilo 250mg

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



Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para solicitud de aprobación de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad del producto en referencia

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

- **Allegar soporte que demuestre que el centro Piramal Clinical Research, donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio con Protocolo aprobado No. 038-BE-2013, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Aclarar cómo se realizó la identificación y codificación de las muestras de plasma humano tomadas para la determinación de los analitos micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico. Allegar copia de las secuencias de inyección donde se evidencien las codificaciones asignadas a las muestras en su evaluación.**
- **Allegar copia de la póliza del seguro médico que cubrió el estudio de evaluación in vivo de micofenolato de mofetilo en sujetos sanos, aprobado con el protocolo No. 038-BE-2013 para los periodos 1 (03/10/2013 – 07/10/2013) y periodo 2 (15/10/2013 – 19/10/2013).**
- **Aclarar cómo se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos durante el estudio y cuál fue el plan alimenticio administrado a los participantes del estudio durante su confinamiento.**
- **Dado que el estudio se desarrolló en el año 2013, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.18 KOPODEX® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20015565
Radicado : 20191192126 / 20201211179
Fecha: : 11/11/2020
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada Tableta recubierta contiene Levetiracetam 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011012 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación la aprobación de los estudios de bioexención para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2020 SEM numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de perfiles de disolución - bioexención, para el producto Kopodex® 500mg levetiracetam tableta recubierta de liberación inmediata, fabricado por Laboratorios Synthesis S.A.S., de Colombia, comparado frente al producto de referencia Keppra® levetiracetam 500mg tableta recubierta de liberación inmediata, fabricado por UCB Pharma S.A., de Belgica.

3.1.7.19 PREDIAL® LEX 850 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20039445
Radicado : 2017014277 / 20191024741 / 20201135024
Fecha : 04/08/2020
Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006527 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 Numeral 3.2.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para continuar con la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20191024741 del 12/02/2019 y el radicado No. 20201135024 del 04/08/2020 en los cuales el interesado allega información técnica relevante y su argumentación respectiva para dar respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB numeral 3.2.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Predial® Lex 850mg metformina HCl tableta de liberación prolongada fabricada por Laboratorios Silanes S.A. de C.V., de México, para el cual no fue presentada la comparación frente al producto de referencia ni allego los perfiles de disolución a los tres (3) valores de pH's requeridos (1,2; 4,5 y

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



6,8) para bioexención dentro del estudio de intercambiabilidad, incumpliendo al ítem 10.2 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.20 NEURACT ®

Expediente: 20137850
Radicado: 20181159534 / 20191010531 / 20201029375 / 20201032821 /
20201252342 / 20211028678 / 20211028681
Fecha: 22/01/2019
Interesado: Procaps S.A.
Fabricante: SK Chemicals co Ltd. Life Science Business

Composición: Cada parche contiene 13.3 mg de Rivastigmina

Forma farmacéutica: Transdérmico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020043316 de acuerdo al Acta acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.7.22 con el fin de que se revoque su artículo primero y se aprueben los estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda aceptar los argumentos técnicos aclaratorios presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del acta 20 de 2020 SEM numeral 3.1.7.22., por lo tanto recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto NEURACT® (RIVASTIGMINA 13.3MG/24H) parches transdérmico fabricado por SK Chemicals Co., Ltd. República de Korea frente al producto de referencia Exelon de Novartis Europharm Limited.

Se recuerda a los interesados que los documentos puestos a consideración de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora deben ser claros, completos, ordenados y precisos (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de registros sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de registro sanitario nuevo.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

**3.1.9.1 SOMATULINE® AUTOGEL® 60MG
SOMATULINE® AUTOGEL® 90MG
SOMATULINE® AUTOGEL® 120MG**

Expediente : 19935650 / 19935648 / 19995723

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



Radicado : 20201192401 / 20201194917 / 20201194914
Fecha : 20/10/2020 y 22/10/2020
Interesado : SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

- Cada jeringa prellenada con solución inyectable contiene Lanreotida Acetato 71,5 mg equivalente a Lanreotida base 60 mg
- Cada jeringa prellenada con solución inyectable contiene Lanreotida Acetato 113,6 mg equivalente a Lanreotida base 90 mg
- Cada jeringa prellenada con solución inyectable contiene Lanreotida Acetato 146,4 mg equivalente a Lanreotida base 120 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos
- .- Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETS) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de KI-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

hipersensibilidad a lanreotida, somatostatina, péptidos relacionados o a cualquiera de los excipientes de somatuline autogel.

Precauciones y advertencias especiales para su uso

Colelitiasis y cálculos vesiculares

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares. la litiasis biliar, es generalmente asintomática, por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula antes de iniciar el tratamiento y periódicamente cada

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



seis meses, de ahí en adelante, en tratamientos prolongados. los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. por lo tanto, los pacientes tratados con somatuline autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con lanreotida o cuando se modifica la dosis. en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. en los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento, es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V. 2.1_20.06.2019 Ultima Revisión: Septiembre 2020- Armonizado LATAM allegado mediante Radicado 20201194917 / 20201194914

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



CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS V. 2.1_20.06.2019 Ultima Revisión: Septiembre 2020- Armonizado LATAM allegado mediante Radicado 20201194917 / 20201194914**

Nueva dosificación y grupo etario:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las jeringas prellenadas de Somatuline Autogel están disponibles en concentraciones de dosis de 60 mg, 90 mg, y 120 mg.

Posología

Tratamiento de la acromegalia:

La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.

En general, en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser de 60 mg cada 28 días, y en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser 90 mg cada 28 días. Alternativamente, los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 14 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 10 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días. A partir de ahí, la dosis debe ser calculada para cada individuo dependiendo de la respuesta del paciente (evaluada por la mejora de los síntomas y/o la reducción de los niveles de GH y/o IGF1).

Si no se alcanza la respuesta deseada, la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días.

La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGFI y desaparición de los síntomas).

El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGFI, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Somatuline Autogel 90 mg cada 28 días.

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



En pacientes bien controlados con Lanreotida, Somatuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 ó 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos:
La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará según la mejoría observada.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable:
La dosis recomendada de Somatuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Somatuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal:

En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada:

En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes.

No se recomienda el uso de la Somatuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de Administración

Somatuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo. No debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel.

El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

Para los pacientes que reciben una dosis estable de Somatuline Autogel y que han sido capacitados apropiadamente por parte de profesionales de la salud, se pueden inyectar o tener una persona capacitada para inyectar Somatuline Autogel.

En caso de autoinyección, se debe usar como sitio de inyección la parte superior externa del muslo. La decisión respecto de la administración de Somatuline Autogel por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud.

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



Nuevas precauciones o advertencias:

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Colelitiasis y complicaciones de la colelitiasis Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares, por ello los pacientes deben ser monitoreados periódicamente.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de cálculos biliares que resultan en complicaciones, como colecistitis, colangitis y pancreatitis, que requieren colecistectomía en pacientes que toman Lanreotida. Si se sospechan complicaciones de la colelitiasis, suspenda la Lanreotida y trate adecuadamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que Lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con Somatuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con Lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino - dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino - dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con Lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). Se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de Lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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



Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Somatuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la Lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).

Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., betabloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a la Lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que la Lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos preclínicos:

Los estudios en animales no mostraron evidencias de efectos teratogénicos asociados a Lanreotida durante la organogénesis. En ratas hembras se ha observado reducción de la fertilidad, debido a la inhibición de la secreción de GH a dosis que exceden las dosis terapéuticas alcanzadas en humanos.

Datos clínicos:

Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas (menos de 300 resultados) expuestas al medicamento, no indican efectos adversos de Lanreotida en el embarazo, ni sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

No existen datos adecuados con respecto al uso de Lanreotida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado mayor pérdida

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



pre y post - implante pero no hay evidencia de efectos teratogénicos asociados con Lanreotida durante la organogénesis. En relación con la toxicidad reproductiva, los estudios en animales no mostraron efectos directos e indirectos nocivos. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Debido a que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana, Lanreotida debe administrarse a mujeres embarazadas solo si es claramente necesaria y quedará a discreción del médico tratante la evaluación del riesgo - beneficio.

Lactancia

No se sabe si Lanreotida se excreta a través de la leche materna. Debe considerarse un riesgo para el recién nacido. Por lo tanto, las mujeres tratadas con Lanreotida no deben amamantar.

Fertilidad

En ratas hembra, se observó disminución de fertilidad secundaria a la inhibición de la secreción de GH a dosis excesivas no administradas en humanos a dosis terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lanreotida tiene influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque no se ha determinado ningún efecto en la capacidad de conducir y usar maquinaria, sí se han informado mareos con Somatoline Autogel. Si un paciente está afectado, él/ella no debe conducir ni operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP - NET tratados con Lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con Lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones



Clarificación por sistemas	Muy Comunes (≥1/10)	Comunes (≥1/100 a <1/10)	poco comunes (≥1/1000 a <1/100)	Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)
Investigaciones complementarias		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fofatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal*, sodio sanguíneo disminuido*	
Infestaciones e infecciones				Absceso en el sitio de inyección
Trastornos cardíacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náusea, vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**	Heces decoloradas*	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis, Colangitis
Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, myalgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET

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



3.1.9.2 CIPRO ® XR 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19940812
Radicado : 20191223171 / 20201253565
Fecha : 29/12/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación programada contiene 366.7 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación inmediata) + 41.7 mg de Ciprofloxacino Betaína + 302.74 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación controlada) + 464.3 mg de Ciprofloxacino Betaína

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones

Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. no debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias

Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. en caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011808 emitido mediante Acta 03 de 2020 numeral 3.1.9.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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



- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 09 del 10.May.2019
- Información para Prescribir Versión CCDS 09 del 10.May.2019

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CCDS 09 del 10.May.2019**
- **Información para Prescribir Versión CCDS 09 del 10.May.2019**

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y método de administración

Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

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



La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonofritis aguda no complicada

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada

En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas: 1 x 1000 mg una vez al día

Dosis faltante

Si se omitiera una dosis, deberá tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde el mismo día. No se deben tomar dosis

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) no deben recibir comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1000 mg

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (comprimidos excepto la formulación de liberación modificada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento.

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



El uso de comprimidos recubiertos de liberación modificada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Trastornos cardíacos

Cipro® está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro® con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro® y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro® e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®.

Miastenia grave

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



Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de Ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro® solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro®. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro® e implementar medidas adecuadas

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro®, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestesis, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.



Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro® deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej. sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre.

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de Mycobacterium tuberculosis al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados negativos falsos en las muestras de pacientes que están actualmente tomando Cipro®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciprofloxacino se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),

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



frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

Tabla 1: Tabla de RAM

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuen-tes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	

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



Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas autolesivas, tales como ideas/pensamientos suicidas, intento de	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuen-tes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
			suicidio o suicidio consumado), Alucinaciones		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipoestesia Temblores Convulsiones (incluido el estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	

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



Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y		Pancreatitis	
Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuen-tes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
		abdominales Dispepsia Flatulencia			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

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



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuen-tes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominante mente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

* Estos eventos fueron reportados durante el período posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consulte "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes

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



Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

<Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto para "Superinfecciones micóticas" y "Dolor inespecífico").>

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos conteniendo cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. comprimidos de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado o bien 12 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H2.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido



con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro® aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de $C_{máx}$ y AUC del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado (consulte “Citocromo P450” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro®.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis (consulte “Citocromo P450” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro® y fenitoína simultáneamente. A fin de

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



evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro® en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro® y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Su administración concomitante con Cipro® puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría potencialmente aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de presentar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro®.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de Fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro® con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este.

El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (international normalized ratio) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de Cipro® con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede resultar en un aumento de los valores del AUC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante (consulte “Citocromo P450” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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



Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el AUC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Cipro® y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol (consulte “Citocromo P450” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro® (consulte “Citocromo P450” en la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg; por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro® en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante (ver ‘Citocromo P450’ en la sección ‘Advertencias y precauciones especiales de empleo’).

Zolpidem

La administración concomitante de ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante



**3.1.9.3 MICARDIS® COMPRIMIDOS 40 mg
MICARDIS® COMPRIMIDOS 80 mg**

Expediente : 19988586 / 19901852
Radicado : 20201030379 / 20211001588
: 20201030383 / 20211001589
Fecha : 07/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tratamiento de la hipertension esencial.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo

Lactancia
Obstrucción biliar
Insuficiencia hepática grave
Menores de 18 años
A combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)
Hipertensión renovascular
Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Embarazo
Los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

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



A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Cuando se administra micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

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



No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis® debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con

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



estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013152 y Auto No. 2020013514 respectivamente, emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.9.9, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2013JUN17_V16 MOD allegado mediante respuesta a auto
- Información para Prescribir Versión V_16 MOD allegado mediante respuesta a auto

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 2013JUN17_V16 MOD allegado mediante respuesta a auto**
- **Información para Prescribir Versión V_16 MOD allegado mediante respuesta a auto**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como

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



hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

Prevención cardiovascular

La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la morbilidad cardiovascular. Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la presión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis.

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg. No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Micardis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Micardis en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las propiedades farmacológicas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, que pueden ocurrir raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e insuficiencia renal aguda.

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



La incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán fue, por lo general, comparable a la del placebo (41,4 % vs. 43,9 %), en ensayos controlados en pacientes tratados para la hipertensión.

La incidencia de las reacciones adversas no estuvo relacionada con la dosis y no mostró correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes. El perfil de seguridad de telmisartán en pacientes tratados para la reducción de la morbilidad cardiovascular fue consistente con el obtenido en pacientes hipertensos.

Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de ensayos clínicos controlados de pacientes tratados para la hipertensión y de informes post-autorización. El listado también contempla las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que suponen la discontinuación del tratamiento reportadas en tres estudios clínicos a largo plazo que incluyeron 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular durante 6 años.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes (mayor o igual que 1/10); frecuentes (mayor o igual que 1/100 a <1/10); poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a <1/100); raras (mayor o igual que 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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



Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis
Raros: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal¹

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia
Raros: Eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia
Raros: Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión
Raros: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope
Raros: Somnolencia

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Bradicardia
Raros: Taquicardia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión², hipotensión ortostática

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



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos
Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial⁴

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos
Raros: Sequedad de boca, malestar de estómago, disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Raros: Función hepática anormal/trastorno hepático³

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema
Raros: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eccema, eritema, urticaria, dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares, mialgia
Raros: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor en los tendones (síntomas similares a los de tendinitis)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad)
Raros: Enfermedad pseudogripal

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre
Raras: Disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre

^{1, 2, 3, 4}: ver subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” para más descripciones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sepsis

En el ensayo PROFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

Hipotensión

Esta reacción adversa fue reportada como común en pacientes con presión arterial controlada tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular sumado a los cuidados estándar.

Función hepática anormal/trastorno hepático

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



La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia postcomercialización se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia postcomercialización asociados temporalmente a la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

3.1.9.4 Norspan® 7 (5MCG/H) Norspan® 7 (10MCG/H) Norspan® 7 (20MCG/H)

Expediente : 20081187 / 20081185 / 20076277
Radicado : 20201250119 / 20211002090
 : 20201250123 / 20211002088
 : 20201250125 / 20211002083
Fecha : 08/01/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 5 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 10 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 20,00 mg/sistema transdérmico de liberación prolongada

Forma farmacéutica:

Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones

Manejo del dolor crónico moderado a severo.

Contraindicaciones

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



Norspan®7 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes.
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Pacientes que están recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia grave
- Pacientes que padezcan delirium tramen
- Embarazo

Nuevas precauciones y advertencias

Norspan® 7 debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de norspan ®7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina. se requierecuidado al prescribir norspan ®7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Norspan ®7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente. La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ -opiodes.

La buprenorfina produce efectos siilares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores μ -opiodes. la administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opiodes puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

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



El uso de opiodes pueden causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opiodes puros. en estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opiodes. estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. la intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento de buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de norspan en mujeres embarazadas. los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. hacia el final del embarazo, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un corto periodo de administración. el uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede dar lugar a la abstinencia neonatal de opiodes.

Por lo tanto, norspan ®7 no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

la buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 4.0 del 15/12/2020 allegado mediante radicado 20211002090 / 20211002088 / 20211002083
- Información para prescribir versión 13.0 del 19/08/2020

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



Nueva dosificación y grupo etario
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
Dosis y vía de administración
Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso: NORSPAN® 7 debe aplicarse en la piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. NORSPAN® 7 debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello. Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

NORSPAN® 7 debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN® 7 debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de NORSPAN® 7, los pacientes deben estar instruidos a no tener expuesto el sitio de aplicación de NORSPAN® 7 a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del NORSPAN® 7 estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de NORSPAN® 7, 5 mcg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN® 7, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN® 7 puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. ("pro re nata", por la razón necesaria) complementarios y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN® 7.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada. Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con NORSPAN® 7, la terapia con NORSPAN® 7 debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

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



Descontinuación:

Después de haber retirado NORSPAN® 7, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN® 7 sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado NORSPAN® 7.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN® 7 en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

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

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN® 7 se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN® 7. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN® 7 debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

INSERTO

¿Cómo debo usar NORSPAN®?

- El parche de NORSPAN® está disponible en tres concentraciones.
 - 5 mcg/hora
 - 10 mcg/hora
 - 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN® indica su concentración en el empaque.

Su médico prescribirá el parche que sea el indicado para usted. Durante el tratamiento su médico puede cambiar el parche que usted usa si es necesario.

Es posible que no todas las concentraciones se encuentren disponibles en el país. Durante la colocación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Contraindicaciones

NORSPAN® 7 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina (consulte la Sección 6.1).
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo

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



- Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia grave
- Pacientes que padezcan delirium tremen
- Embarazo

INSERTO

¿Qué necesita saber antes de usar Norspan® 7? No use NORSPAN® si usted:

- Es alérgico a buprenorfina o alguno de los ingredientes de NORSPAN®, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación con parches transdérmicos de buprenorfina. En el final de este prospecto consta una lista de los ingredientes de NORSPAN®. Consulte a su médico si no está seguro.
- Es opioide-dependiente y está en tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Tiene afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Está recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Padece de miastenia grave (una condición en la que los músculos se vuelven débiles)
- Padece de delirium tremen
- Está en embarazo

NORSPAN® no debe ser usado para tratar síntomas asociados con abstinencia de medicamentos

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

NORSPAN® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto
- Función hepática severamente alterada (ver sección 4.2)
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides

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



puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y / o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros

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



opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifestos. NORSPAN® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de NORSPAN® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Las reacciones en el lugar de aplicación con BTDS generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del BTDS.

BTDS también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con BTDS) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción, que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del BTDS. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). El tratamiento continuo con BTDS en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

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



NORSPAN® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente. La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales. Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos con eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación, se presentan las frecuencias:

Muy frecuente:	$\geq 10\%$
Frecuente:	$\geq 1\%, < 10\%$
Poco frecuente:	$\geq 0.1\%, < 1\%$
Raro:	$\geq 0.01\%, < 0.1\%$ (casos aislados)
Muy raro:	$< 0.01\%$

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente:	Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y lengua)
Raro:	Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: anorexia

Raro: deshidratación

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



Trastornos psiquiátricos

Frecuente: confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas, agresividad

Raro: trastorno psicótico

Desconocido: Despersonalización, dependencia de drogas (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia

Desconocido: Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del sueño

Trastornos oculares

Poco frecuente: sequedad del ojo, visión borrosa

Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: palpitaciones, taquicardia

Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco frecuente: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión

Raro: vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: disnea

Poco frecuente: tos, hipo, silbido

Raro: falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: estreñimiento, náusea, vómito

Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca

Poco frecuente: flatulencia

Raro: disfagia, íleo

Desconocido: diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: cólico biliar

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



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy Frecuente: prurito

Frecuente: rash o salpullido, sudoración

Poco frecuente: piel seca, urticaria

Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación†

Frecuente: condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico

Poco frecuente: edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia, dolor de pecho

Raro: enfermedad similar a la influenza

Desconocido: Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia a las drogas.

Investigaciones

Poco Frecuente: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: lesión accidental (incluyendo caída)

†Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, salpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

****En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN® 7 (ver secciones 4.3 y 4.4).**

INSERTO

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NORSPAN®?

NORSPAN® puede ocasionar efectos secundarios serios que pueden conducir a la muerte, incluyendo:

- Problemas respiratorios serios que pueden poner en riesgo la vida.
- Llame inmediatamente a su médico o asistencia médica de emergencia si usted:
- o Tiene problemas para respirar
 - o Tiene somnolencia extrema junto con respiración lenta

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



- o Tiene respiración superficial lenta (pequeños movimientos del pecho con la respiración)
- o Se siente débil, muy mareado, confundido o no puede pensar, caminar o hablar normalmente
- o Presenta cualquier otro síntoma inusual
- Reacciones cutáneas severas. NORSPAN® puede ocasionar reacciones cutáneas en el sitio en donde se aplica el parche. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas. Las reacciones en el lugar de aplicación con parche de buprenorfina transdérmico generalmente se presenta por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto). Puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica.
- Reacciones alérgicas. Salpullido, comezón y urticaria son los síntomas más comunes de una reacción alérgica. Llame a su médico si presenta estos síntomas. Busque asistencia médica inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica mientras toma NORSPAN®:
 - Inflamación de sus labios o lengua
 - Problemas respiratorios
 - Dolor en el pecho
- NORSPAN® puede ocasionar disminución súbita de la presión arterial. La presión arterial baja puede provocar que se sienta mareado si se levanta muy rápido estando sentado o acostado. También es más probable que disminuya la presión arterial si toma otros medicamentos que también pueden disminuirla. Puede presentarse una presión arterial baja severa si pierde sangre o toma ciertos medicamentos.
- Problemas hepáticos. Su piel o la parte blanca de sus ojos puede ponerse color amarillo (ictericia), la orina puede verse de color oscuro, las heces fecales pueden verse de color claro, puede tener menos apetito y náuseas. Su médico puede realizar pruebas antes de que inicie y mientras usa NORSPAN®.
- NORSPAN® puede incrementar las probabilidades de que tenga una convulsión si tiene un historial de convulsiones. Dígame a su médico si tiene un ataque o convulsión mientras utiliza NORSPAN®.
- NORSPAN® puede ocasionar dependencia física. No deje de utilizar NORSPAN® o cualquier otro opioide sin hablar con su médico. Puede enfermarse con síntomas de abstinencia desagradables porque su cuerpo se ha acostumbrado a estas medicinas. La dependencia física no es lo mismo que la adicción a una droga.
- Existe una probabilidad de abuso o adicción con NORSPAN®. La probabilidad es mayor si usted es o ha sido adicto a o abusó de otros medicamentos, drogas callejeras o alcohol en el pasado.

Los efectos secundarios más comunes de NORSPAN® incluyen:

- náuseas
- dolor de cabeza
- mareos
- estreñimiento
- somnolencia
- vómitos
- boca seca y

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



- Signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica):
comezón, enrojecimiento o sarpullido, hinchazón, vesículas, sensación de dolor/ardor en el sitio donde está colocado el parche

El estreñimiento (movimientos intestinales incompletos o difíciles) es un efecto secundario muy común de todos los medicamentos opioides. Consulte a su médico acerca del uso de laxantes (medicamentos para tratar el estreñimiento) y emolientes de las heces para evitar o tratar el estreñimiento mientras usa NORSPAN®.

Consulte a su médico acerca de cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NORSPAN®. Para que tenga una lista completa, pregunte a su médico.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La buprenorfina no debe usarse concomitantemente con IMAO o en pacientes que hayan recibido IMAO en las dos semanas anteriores. La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4) Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiazepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{max}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN® 7 con ketoconazol en comparación con NORSPAN® 7 por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN® 7 e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

INSERTO

Otros medicamentos y NORSPAN®

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con o sin fórmula médica, vitaminas y suplementos a base de plantas.

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



Algunos medicamentos pueden ocasionar problemas médicos serios o poner en riesgo la vida cuando se toman con NORSPAN®. Algunas veces, las dosis de ciertos medicamentos y NORSPAN® necesitan cambiarse si se usan juntas.

Hable especialmente con su médico si usted toma:

- Otros medicamentos para el dolor
- Antidepresivos
- Medicamentos para dormir
- Antihistamínicos (antigripales o antialérgicos)
- Medicamentos para la ansiedad
- Relajantes musculares
- Medicamentos para las náuseas y el vómito
- Sedantes o tranquilizantes (medicamentos que lo hacen sentir más tranquilo)
- Medicamentos para latidos del corazón anormales

No debe ingerir bebidas alcohólicas mientras se administre NORSPAN®. El alcohol puede intensificar ciertos efectos adversos del parche y puede sentirse mal.

Síndrome Serotoninérgico

La administración de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como IMAO, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de la lista anterior. Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico. Su médico le dirá si es seguro que tome otros medicamentos mientras está usando NORSPAN®.

- Antes de que empiece a usar NORSPAN®: Si usted ya se encuentra usando un medicamento constante para tratar su dolor, su médico le dirá cómo dejar de tomarlo. Su médico deberá prescribir un medicamento contra el dolor que sea de corta duración, para que lo utilice mientras se ajusta la dosis de NORSPAN® para tratar su dolor que requiere manejo continuo de analgesia con opioides.
- Utilice NORSPAN® exactamente como lo prescribió su médico. No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No aplique NORSPAN® más frecuentemente de lo prescrito.
- No use más de un parche al mismo tiempo a menos que su médico le indique que lo haga.
- Debe utilizar 1 parche de NORSPAN® de manera continua durante 7 días.
- Si el parche se desprende y accidentalmente se adhiere a la piel de otra persona, desprenda inmediatamente el parche de esa persona, lave el área con agua limpia y consulte a un médico de manera inmediata.

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



- Use sólo agua para lavar la piel en donde aplique NORSPAN®. No use jabón, alcohol u otros disolventes para lavar el área o retirar cualquier residuo adhesivo del parche.
- No aplique ningún medicamento, crema o loción en la piel en el lugar de aplicación de NORSPAN® antes de aplicar el parche. Esto puede afectar cómo se adhiere el parche a la piel y cómo se absorbe la medicina del parche.
- No deje de usar NORSPAN® sin hablar primero con su médico. Su médico le dará instrucciones acerca de cómo dejar de utilizar gradualmente este medicamento para evitar síntomas molestos.
- No debe manejar, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas, hasta que sepa cuáles son sus reacciones a este medicamento. NORSPAN® puede provocarle sueño y hacer que se sienta mareado o aturdido. Esto puede afectar su capacidad para pensar y reaccionar. Pregunte a su médico cuál es el momento correcto para realizar estas actividades.
- No debe beber alcohol o usar medicamentos de prescripción o de no prescripción que contengan alcohol mientras usa NORSPAN®. El alcohol puede incrementar las posibilidades de que tenga efectos secundarios serios incluyendo la muerte.
- No coloque NORSPAN® cerca del calor. La exposición de NORSPAN® al calor directo puede ocasionar que mucho del medicamento en NORSPAN® pase a su cuerpo. Esto puede conducir a una sobredosis y ocasionar la muerte. Mantener el parche alejado de:
 - Almohadillas térmicas
 - Mantas eléctricas
 - Calentadores
 - Lámparas de bronceado
 - Saunas o jacuzzis
 - Camas de agua caliente
 - Baños termales o de sol
 - Botellas de agua calientes

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación y grupo etario:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dosis y vía de administración

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



Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas, se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

NORSPAN® 7 debe aplicarse en la piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. NORSPAN® 7 debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

NORSPAN® 7 debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN® 7 debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de NORSPAN® 7, los pacientes deben estar instruidos a no tener expuesto el sitio de aplicación de NORSPAN® 7 a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del NORSPAN® 7 estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de NORSPAN® 7, 5 mcg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN® 7, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN® 7 puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. (“pro re nata”, por la razón necesaria) complementarios y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN® 7.

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



Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con NORSPAN® 7, la terapia con NORSPAN® 7 debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado NORSPAN® 7, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN® 7 sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado NORSPAN® 7.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN® 7 en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

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

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN® 7 se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN® 7. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN® 7 debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

INSERTO

¿Cómo debo usar NORSPAN®?

- El parche de NORSPAN® está disponible en tres concentraciones.
 - 5 mcg/hora
 - 10 mcg/hora
 - 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN® indica su concentración en el empaque.

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



Su médico prescribirá el parche que sea el indicado para usted. Durante el tratamiento su médico puede cambiar el parche que usted usa si es necesario.

Es posible que no todas las concentraciones se encuentren disponibles en el país. Durante la colocación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días.

Nuevas contraindicaciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

NORSPAN® 7 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina.
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia grave
- Pacientes que padezcan delirium tremen
- Embarazo

INSERTO

¿Qué necesita saber antes de usar Norspan® 7? No use NORSPAN® si usted:

- Es alérgico a buprenorfina o alguno de los ingredientes de NORSPAN®, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación con parches transdérmicos de buprenorfina. En el final de este prospecto consta una lista de los ingredientes de NORSPAN®. Consulte a su médico si no está seguro.
- Es opioide-dependiente y está en tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Tiene afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Está recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Padece de miastenia grave (una condición en la que los músculos se vuelven débiles)
- Padece de delirium tremen
- Está en embarazo

NORSPAN® no debe ser usado para tratar síntomas asociados con abstinencia de medicamentos

Nuevas advertencias y precauciones:

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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

NORSPAN® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto
- Función hepática severamente alterada
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas.

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o

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



antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. NORSPAN® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

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



La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de NORSPAN® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas.

Las reacciones en el lugar de aplicación con BTDS generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del BTDS.

BTDS también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con BTDS) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción, que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del BTDS. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento. El tratamiento continuo con BTDS en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

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



NORSPAN® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos con eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación, se presentan las frecuencias:

Muy frecuente:	≥ 10%
Frecuente:	≥ 1 %, <10%
Poco frecuente:	≥ 0.1 %, < 1%

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



Raro: $\geq 0.01 \%$, $< 0.1 \%$ (casos aislados)

Muy raro: $< 0.01\%$

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y lengua)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: anorexia

Raro: deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas, agresividad

Raro: trastorno psicótico

Desconocido: Despersonalización, dependencia de drogas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia

Desconocido: Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del sueño

Trastornos oculares

Poco frecuente: sequedad del ojo, visión borrosa

Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinitus, vértigo

Trastornos cardiacos

Poco frecuente: palpitaciones, taquicardia

Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco frecuente: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión

Raro: vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: disnea

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



Poco frecuente: tos, hipo, silbido
Raro: falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: estreñimiento, náusea, vómito
Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca
Poco frecuente: flatulencia
Raro: disfagia, íleo
Desconocido: diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy Frecuente: prurito
Frecuente: rash o salpullido, sudoración
Poco frecuente: piel seca, urticaria
Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación†
Frecuente: condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico
Poco frecuente: edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia, dolor de pecho
Raro: enfermedad similar a la influenza
Desconocido: Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia a las drogas.

Investigaciones

Poco Frecuente: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: lesión accidental (incluyendo caída)

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



†Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, salpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

**En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN® 7.

INSERTO

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NORSPAN®?

NORSPAN® puede ocasionar efectos secundarios serios que pueden conducir a la muerte, incluyendo:

- Problemas respiratorios serios que pueden poner en riesgo la vida.

Llame inmediatamente a su médico o asistencia médica de emergencia si usted:

- Tiene problemas para respirar
- Tiene somnolencia extrema junto con respiración lenta
- Tiene respiración superficial lenta (pequeños movimientos del pecho con la respiración)
- Se siente débil, muy mareado, confundido o no puede pensar, caminar o hablar normalmente
- Presenta cualquier otro síntoma inusual

• Reacciones cutáneas severas. NORSPAN® puede ocasionar reacciones cutáneas en el sitio en donde se aplica el parche. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas. Las reacciones en el lugar de aplicación con parche de buprenorfina transdérmico generalmente se presenta por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto). Puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica.

• Reacciones alérgicas. Salpullido, comezón y urticaria son los síntomas más comunes de una reacción alérgica. Llame a su médico si presenta estos síntomas. Busque asistencia médica inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica mientras toma NORSPAN®:

- Inflamación de sus labios o lengua
- Problemas respiratorios
- Dolor en el pecho
- NORSPAN® puede ocasionar disminución súbita de la presión arterial. La presión arterial baja puede provocar que se sienta mareado si se levanta muy rápido estando sentado o acostado. También es más probable que disminuya la presión arterial si toma otros medicamentos que también pueden disminuirla. Puede presentarse una presión arterial baja severa si pierde sangre o toma ciertos medicamentos.

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



- **Problemas hepáticos.** Su piel o la parte blanca de sus ojos puede ponerse color amarillo (ictericia), la orina puede verse de color oscuro, las heces fecales pueden verse de color claro, puede tener menos apetito y náuseas. Su médico puede realizar pruebas antes de que inicie y mientras usa NORSPAN®.

- **NORSPAN® puede incrementar las probabilidades de que tenga una convulsión si tiene un historial de convulsiones.** Dígale a su médico si tiene un ataque o convulsión mientras utiliza NORSPAN®.

- **NORSPAN® puede ocasionar dependencia física.** No deje de utilizar NORSPAN® o cualquier otro opioide sin hablar con su médico. Puede enfermarse con síntomas de abstinencia desagradables porque su cuerpo se ha acostumbrado a estas medicinas. La dependencia física no es lo mismo que la adicción a una droga.

- **Existe una probabilidad de abuso o adicción con NORSPAN®.** La probabilidad es mayor si usted es o ha sido adicto a o abusó de otros medicamentos, drogas callejeras o alcohol en el pasado.

Los efectos secundarios más comunes de NORSPAN® incluyen:

- náuseas
- dolor de cabeza
- mareos
- estreñimiento
- somnolencia
- vómitos
- boca seca y
- **Signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica):** comezón, enrojecimiento o sarpullido, hinchazón, vesículas, sensación de dolor/ardor en el sitio donde está colocado el parche

El estreñimiento (movimientos intestinales incompletos o difíciles) es un efecto secundario muy común de todos los medicamentos opioides. Consulte a su médico acerca del uso de laxantes (medicamentos para tratar el estreñimiento) y emolientes de las heces para evitar o tratar el estreñimiento mientras usa NORSPAN®.

Consulte a su médico acerca de cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NORSPAN®. Para que tenga una lista completa, pregunte a su médico.

Nuevas interacciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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



La buprenorfina no debe usarse concomitantemente con IMAO o en pacientes que hayan recibido IMAO en las dos semanas anteriores. La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas. Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{max}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN® 7 con ketoconazol en comparación con NORSPAN® 7 por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN® 7 e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

INSERTO

Otros medicamentos y NORSPAN®

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con o sin fórmula médica, vitaminas y suplementos a base de plantas. Algunos medicamentos pueden ocasionar problemas médicos serios o poner en riesgo la vida cuando se toman con NORSPAN®. Algunas veces, las dosis de ciertos medicamentos y NORSPAN® necesitan cambiarse si se usan juntas.

Hable especialmente con su médico si usted toma:

- Otros medicamentos para el dolor
- Antidepresivos
- Medicamentos para dormir

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



- Antihistamínicos (antigripales o antialérgicos)
- Medicamentos para la ansiedad
- Relajantes musculares
- Medicamentos para las náuseas y el vómito
- Sedantes o tranquilizantes (medicamentos que lo hacen sentir más tranquilo)
- Medicamentos para latidos del corazón anormales

No debe ingerir bebidas alcohólicas mientras se administre NORSPAN®. El alcohol puede intensificar ciertos efectos adversos del parche y puede sentirse mal.

Síndrome Serotoninérgico

La administración de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como IMAO, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico. Su médico le dirá si es seguro que tome otros medicamentos mientras está usando NORSPAN®.

- Antes de que empiece a usar NORSPAN®: Si usted ya se encuentra usando un medicamento constante para tratar su dolor, su médico le dirá cómo dejar de tomarlo. Su médico deberá prescribir un medicamento contra el dolor que sea de corta duración, para que lo utilice mientras se ajusta la dosis de NORSPAN® para tratar su dolor que requiere manejo continuo de analgesia con opioides.
- Utilice NORSPAN® exactamente como lo prescribió su médico. No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No aplique NORSPAN® más frecuentemente de lo prescrito.
- No use más de un parche al mismo tiempo a menos que su médico le indique que lo haga.
- Debe utilizar 1 parche de NORSPAN® de manera continua durante 7 días.
- Si el parche se desprende y accidentalmente se adhiere a la piel de otra persona, desprenda inmediatamente el parche de esa persona, lave el área con agua limpia y consulte a un médico de manera inmediata.
- Use sólo agua para lavar la piel en donde aplique NORSPAN®. No use jabón, alcohol u otros disolventes para lavar el área o retirar cualquier residuo adhesivo del parche.

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



- No aplique ningún medicamento, crema o loción en la piel en el lugar de aplicación de NORSPAN® antes de aplicar el parche. Esto puede afectar cómo se adhiere el parche a la piel y cómo se absorbe la medicina del parche.
- No deje de usar NORSPAN® sin hablar primero con su médico. Su médico le dará instrucciones acerca de cómo dejar de utilizar gradualmente este medicamento para evitar síntomas molestos.
- No debe manejar, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas, hasta que sepa cuáles son sus reacciones a este medicamento. NORSPAN® puede provocarle sueño y hacer que se sienta mareado o aturdido. Esto puede afectar su capacidad para pensar y reaccionar. Pregunte a su médico cuál es el momento correcto para realizar estas actividades.
- No debe beber alcohol o usar medicamentos de prescripción o de no prescripción que contengan alcohol mientras usa NORSPAN®. El alcohol puede incrementar las posibilidades de que tenga efectos secundarios serios incluyendo la muerte.
- No coloque NORSPAN® cerca del calor. La exposición de NORSPAN® al calor directo puede ocasionar que mucho del medicamento en NORSPAN® pase a su cuerpo. Esto puede conducir a una sobredosis y ocasionar la muerte. Mantener el parche alejado de:
 - Almohadillas térmicas
 - Mantas eléctricas
 - Calentadores
 - Lámparas de bronceado
 - Saunas o jacuzzis
 - Camas de agua caliente
 - Baños termales o de sol
 - Botellas de agua calientes

Respecto a la indicación, ajustarla a la del producto innovador, debiendo quedar así: Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a los analgésicos no opioides. Buprenorfina en parches no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

En cuanto al Inserto Versión 4.0 del 15/12/2020 e Información para prescribir Versión 13.0 del 19/08/2020, ajustar la indicación a lo mencionado en el presente concepto.

3.1.12 Inclusión / Exclusion de medicamentos vitales

3.1.12.1 L- ASPARAGINASA (aislada de E coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / 1U

Fecha: :11/02/2021

Interesado: : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

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



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento L- Asparaginasa (aislada de E Coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / Vial, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 6.0.0.0.N10: L- Asparaginasa (aislada de E Coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / Vial.
2. El titular del registro sanitario L- Asparaginasa (aislada de E Coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / Vial, ha manifestado no continuar comercializando el medicamento en el país por el proceso de fabricación (BPM).
3. El titular del registro sanitario L- Asparaginasa (Erwinia Chrysanthemi) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, incluida actualmente en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles ha manifestado que solo cuenta con unidades adicionales para el mes de julio de 2021. Lo cual no podría cubrir la demanda total del país.
4. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de pacientes que cursan con Leucemia aguda linfoblástica y Mieloblastica, Meningitis leucémicas Linfoma no Hodgkin, se encuentra incluida la L- Asparaginasa (aislada de E Coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / Vial

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

L- ASPARAGINASA (aislada de E coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI/1U

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.



3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA

Radicado: 20191204717

Fecha: 18/10/2019

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

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos LIDOCAINA CLORHIDRATO + EPINEFRINA en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mL de solución contiene 20 mg de Lidocaína clorhidrato (2%) y 0.02 mg de epinefrina (1:50.000)

Cada mL de solución contiene 20 mg de Lidocaína clorhidrato (2%) y 0.0125 mg de epinefrina (1:80.000)

Cada mL de solución contiene 20 mg de Lidocaína clorhidrato (2%) y 0.01 mg de epinefrina (1:100.000)

Cada mL de solución contiene 20 mg de Lidocaína clorhidrato (2%) y 0.005 mg de epinefrina (1:200.000)

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Anestésico local por infiltración y/o bloqueo nervioso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los anestésicos, a la epinefrina o a cualquier otro componente del producto.

Enfermedad hepática severa.

Angina de pecho inestable.

Infarto de miocardio reciente.

Cirugía reciente de la arteria coronaria por bypass.

Arritmias refractivas y taquicardia paroxística o arritmia continua de alta frecuencia.

Hipertensión severa no tratada o no controlada.

Insuficiencia cardíaca congestiva no tratada o no controlada.

Asma bronquial severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este producto solo debe ser utilizado por profesionales con experiencia en anestesia y en técnicas de reanimación o bajo su supervisión.

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



En general, antes de la inyección, se debe asegurar que todo el equipo de reanimación de emergencia y medicamentos para el tratamiento de reacciones adversas está disponible al instante. En caso de bloqueos mayores se deberá insertar una cánula intravenosa antes de inyectar el anestésico local.

Los signos vitales cardiovasculares y respiratorios (adecuación de la ventilación) y el estado de conciencia del paciente deben ser monitorizados después de cada inyección de anestésico local.

Debe administrarse la dosis más baja posible que produzca el efecto deseado y debe ajustarse individualmente a las particularidades de cada caso.

Las inyecciones deben hacerse lentamente o en dosis incrementales, la presión excesiva durante la inyección puede causar irritación local, dolores postoperatorios y necrosis en los tejidos.

Para minimizar la probabilidad de inyección intravascular, se debe realizar una aspiración antes de inyectar la solución anestésica local. Si se aspira sangre, la aguja debe reposicionarse hasta que no pueda obtenerse ningún retorno de sangre por aspiración. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la ausencia de sangre en la jeringa no garantiza que se evitará la inyección intravascular.

Como todos los agentes anestésicos locales, la lidocaína puede provocar efectos tóxicos agudos sobre el sistema cardiovascular y sistema nervioso central cuando se producen altas concentraciones en sangre, especialmente después de una administración intravascular extensa. En pacientes con acidosis o hipoxia se puede incrementar el riesgo y severidad de estas reacciones tóxicas.

Debido a que los anestésicos locales tipo amida se metabolizan en el hígado, este producto debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes que padezcan enfermedad hepática severa, presentan riesgo de desarrollar concentraciones plasmáticas tóxicas de lidocaína debido a su incapacidad de metabolizar los anestésicos locales.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal, debido a que se puede acumular el anestésico o sus metabolitos. La acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

El paciente debe ser alertado de la posibilidad de lesiones por mordedura involuntaria de los labios, lengua y mucosa bucal mientras estas estructuras están anestesiadas. Por tanto, la ingestión de alimentos se debe posponer hasta que reaparezca la sensibilidad.

Se debe tener precaución en caso de:

- Pacientes de edad avanzada y debilitados de forma general.

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



- Pacientes con arteriosclerosis, defectos de la coagulación, diabetes mellitus.
- Pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente asma alérgica, feocromocitoma, glaucoma de ángulo estrecho, tirotoxicosis
- Pacientes con bloqueo AV II o III puesto que el anestésico local puede reducir la conductividad del miocardio.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia o deterioro de la función respiratoria.
- Pacientes con epilepsia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas del sistema nervioso central. Se debe considerar un aumento en la tendencia a las convulsiones incluso con dosis por debajo de la máxima.
- Pacientes con coagulopatía. El tratamiento con anticoagulantes (p.ej. heparina), AINE o sustitutos de plasma aumentan la tendencia a hemorragias. Las lesiones accidentales de los vasos sanguíneos pueden provocar hemorragias graves. En caso necesario se deberá comprobar el tiempo de sangrado y de tromboplastina parcial activada (TTPa), la prueba rápida y el recuento de plaquetas.
- Pacientes con miastenia gravis.
- Pacientes con hipertiroidismo no controlado.
- Pacientes que padecen diátesis hemorrágica, particularmente con anestesia de bloqueo nervioso.
- Tercer trimestre del embarazo.

La lidocaína con epinefrina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica y aquellos con enfermedad vascular hipertensiva, ya que pueden presentar una vasoconstricción excesiva, por lo que se puede producir lesiones isquémicas (lesiones exfoliativas o ulcerosas) o necrosis.

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona) deben ser vigilados estrechamente, y debe plantearse una monitorización del electrocardiograma (ECG) ya que los efectos cardíacos de lidocaína y de los fármacos antiarrítmicos de clase III pueden ser acumulativos.

Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos o fenotiacinas. Asimismo, se administrará con precaución a pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes no cardiosselectivos, debido al riesgo de precipitación de crisis hipertensivas y bradicardia severa.

Existen informes posteriores a la comercialización sobre casos de condrolisis en pacientes que recibieron perfusión intra-articular postoperatoria continua de anestésicos locales. En la mayoría de los casos de condrolisis referidos estaba implicada la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la incoherencia existente en la bibliografía científica en relación con el mecanismo de acción no se ha establecido una causalidad. La perfusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para lidocaína.

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



Las lesiones nerviosas traumáticas y/o los efectos tóxicos locales en músculos y nervios son causados principalmente por la inyección de anestésicos locales. La extensión de estas lesiones tisulares depende de la magnitud del traumatismo, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, debe usarse la mínima dosis eficaz.

Se debe evitar la inyección de anestésicos locales en áreas infectadas o inflamadas, dado que el foco infeccioso produce una disminución del pH en el tejido, por lo que disminuye la potencia anestésica de la solución.

Durante los procedimientos anestésicos en la región de cuello y cabeza, los pacientes están expuestos a un mayor riesgo de efectos tóxicos del fármaco en el sistema nervioso central incluso a dosis bajas.

En algunos pacientes la inyección puede fallar, debido a una desviación en la posición del nervio, un hueso excepcionalmente grueso y compacto formará una barrera difusora y hará menos efectiva la inyección con la técnica de infiltración.

No debe aplicarse en sitios terminales del cuerpo, como dedos, porque la isquemia producida puede conducir a gangrena.

Un vasoconstrictor no debe ser inyectado repetidamente en el mismo sitio, porque reduce el flujo sanguíneo e incrementa el consumo de oxígeno en los tejidos afectados, pudiendo causar anoxia del tejido, retardando la cicatrización del edema o necrosis del sitio de la inyección.

La inyección de lidocaína con epinefrina, junto con otros anestésicos locales, es capaz de producir metahemoglobinemia.

Los anestésicos locales pueden contribuir al desarrollo de hipertermia maligna en el caso que se requiera anestesia general suplementaria.

Estas soluciones no deben administrarse por vía intraocular o retroocular, las inyecciones retro-oculares pueden alcanzar el espacio subaracnoideo craneal, provocando reacciones intensas/graves que incluyen colapso cardiovascular, apnea, convulsiones y ceguera transitoria.

Las inyecciones retro y perioculares de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción motora ocular persistente. Las causas principales incluyen traumatismo y/o efectos tóxicos locales en músculos y/o nervios.

Lidocaína intramuscular puede aumentar las concentraciones de la creatinina fosfocinasa, que pueden interferir con el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.



Se ha mostrado que la lidocaína es porfirinogénica en animales y no debe administrarse a pacientes con porfiria aguda salvo que sea absolutamente inevitable. Se deben extremar las precauciones en todos los pacientes con porfiria.

La lidocaína está indicada en adultos y niños. Sin embargo, no se recomienda su uso en niños menores de cuatro años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia de este producto en esta población.

El metabisulfito de sodio presente en las soluciones de lidocaína con epinefrina, puede causar reacciones de hipersensibilidad (tipo anafiláctico y broncoespasmo), especialmente en pacientes que presenten un historial asmático o alérgico.

Lidocaína con epinefrina contiene parabenos que pueden causar reacciones alérgicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de lidocaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican directamente o indirectamente efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Por lo tanto, no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se esperan efectos en recién nacidos a las dosis recomendadas. Sin embargo, se recomienda tener precaución con uso de lidocaína durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre su efecto en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Dependiendo de la dosis y la forma de administración, la lidocaína puede tener un efecto transitorio en la función motora y la coordinación, influyendo en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que eviten estas actividades hasta que se haya restablecido por completo la función normal.

Dosificación y grupo etario:

La dosis a administrar varía en función del área que tiene que ser anestesiada, de la vascularización de los tejidos y de la técnica anestésica a utilizar. La administración debe realizarse lentamente.

· Adultos

Las dosis recomendadas de lidocaína en adultos se mencionan a continuación, aunque pueden usarse otros volúmenes y concentraciones siempre que no se

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



excedan las dosis máximas. La dosis se ajusta según la respuesta del paciente y el lugar de administración. La dosis máxima en 24 horas es de 500 mg, no debiendo exceder en ningún caso la dosis de 7 mg/kg de peso corporal.

- Anestesia Infiltrativa (terminal): 1 ml de solución inyectable de lidocaína con epinefrina para una dosis total de 20 mg.

- Anestesia Troncular: 1,5 a 2 ml de solución inyectable de lidocaína con epinefrina para una dosis total de 30 - 40 mg.

- Población pediátrica

Las dosis se calculan de forma individual de acuerdo con la edad y el peso corporal del paciente y la naturaleza del procedimiento. La técnica de anestesia debe seleccionarse cuidadosamente y se deben evitar aquellas técnicas que sean dolorosas. El comportamiento del niño debe monitorizarse estrechamente durante el tratamiento. La dosis media que se debe administrar se encuentra en el rango de 20 mg a 30 mg de lidocaína por sesión.

La dosis máxima recomendada es 3-5 mg/kg de peso corporal. Para prevenir la toxicidad sistémica siempre debe usarse la concentración efectiva más baja y la menor dosis efectiva.

No se recomienda su uso en niños menores de cuatro años, ya que hay datos limitados para apoyar la seguridad y eficacia del producto en esta población. Lidocaína inyectable no está recomendada para uso en recién nacidos, en este grupo de edad se desconoce la concentración óptima de lidocaína en suero necesaria para evitar efectos tóxicos tales como convulsiones y arritmias cardíacas.

- Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática y en pacientes de edad avanzada se debe reducir la dosis acorde con la edad y el estado físico del paciente.

Vía de administración:

Subcutánea

Intradérmica

Perineural

Interacciones:

- El efecto vasodepresor de los vasoconstrictores de tipo simpaticomimético (p. ej. epinefrina) puede verse intensificado por los antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas o por los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Puede producir hipertensión prolongada severa.

- Las fenotiacinas y butirofenonas pueden reducir o revertir el efecto vasopresor de epinefrina. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de epinefrina con estos fármacos. Si fuera necesario un tratamiento conjunto, se debería realizar monitorización cuidadosa del paciente.

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



- No debe administrarse a pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes no-cardioselectivos (propanolol), debido al riesgo de precipitación de crisis hipertensivas y bradicardia severa.
- El uso simultáneo con medicamentos que producen depresión del SNC (alcohol, antidepresivos, antihistamínicos, benzodiacepinas, antipsicóticos, antihipertensivos de acción central, relajantes musculares, opiáceos), puede dar lugar a efectos depresores aditivos, por lo que se recomienda prestar atención a la dosificación de cada fármaco.
- Los anestésicos locales pueden liberar iones de metales pesados de soluciones desinfectantes que los contienen. Se deben tomar medidas preventivas si se usan estas soluciones para desinfectar las membranas mucosas antes de la administración del anestésico, ya que los iones liberados pueden producir una gran irritación local, hinchazón y edema.
- El uso simultáneo de bloqueantes beta-adrenérgicos con lidocaína puede hacer más lento el metabolismo de la lidocaína, debido al menor flujo de sangre hepático, lo que da lugar a que aumente el riesgo de toxicidad por lidocaína.
- La administración conjunta de metoprolol puede provocar un aumento en la toxicidad de la lidocaína, requiriendo una reducción en la dosificación de lidocaína.
- La cimetidina puede inhibir el metabolismo hepático de la lidocaína, lo que conduce a un aumento del riesgo de toxicidad por lidocaína.
- El uso simultáneo de bloqueantes alfa-adrenérgicos con lidocaína puede ocasionar hipotensión y taquicardia severa.
- La inhibición de la transmisión neuronal que producen los anestésicos locales puede potenciar o prolongar la acción de los bloqueantes neuromusculares si se absorben rápidamente grandes cantidades de anestésicos.
- La inyección intramuscular de lidocaína puede resultar en un incremento de los niveles de fosfoquinasa. Por lo tanto, la determinación de este enzima como diagnóstico de la presencia de infarto agudo de miocardio, puede estar comprometido por la inyección intramuscular de lidocaína.
- Los agentes antivirales (por ejemplo, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir) pueden provocar un aumento en los niveles séricos de lidocaína.
- La lidocaína debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o fármacos antiarrítmicos de clase Ib, ya que los efectos tóxicos son acumulativos.
- No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones con lidocaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (como, por ejemplo, amiodarona), pero se recomienda tener precaución.
- Se recomienda precaución con el uso prolongado de medicamentos antiepilépticos (fenitoína) y barbitúricos, debido a que pueden conducir a una menor eficacia y, por lo tanto, a un mayor requerimiento de dosis de lidocaína.
- Los vasodilatadores que actúan rápidamente, como los nitratos, pueden reducir la eficacia del vasoconstrictor.
- Los efectos antihipertensivos de los diuréticos o medicamentos antihipertensivos, pueden disminuir por el uso simultáneo con vasoconstrictores.

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



- El uso conjunto de levadopa u hormonas tiroideas con epinefrina a dosis elevadas, puede ocasionar toxicidad cardíaca.
- Alteraciones con pruebas de laboratorio: la inyección intramuscular de lidocaína puede provocar un aumento en los niveles de creatina fosfoquinasa.

Reacciones adversas:

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas dependen de la dosis, el método de administración y la sensibilidad individual del paciente. Las reacciones adversas que se pueden presentar son:

Trastornos gastrointestinales:

Sabor metálico.

Trastornos del sistema nervioso:

Tinnitus, sensación de mareo, náuseas, vómitos, ansiedad, temblores, nistagmo, cefalea, aumento del ritmo respiratorio, síntomas neurológicos transitorios, somnolencia, migraña, disartria, sensación de hormigueo y parestesia (piel), visión borrosa, parestesias (pérdida de sensibilidad acompañada de quemazón) del labio y/o la lengua, inconsciencia y convulsiones, coma y paro respiratorio (en caso de sobredosis).

Pueden ocurrir parestesias persistentes de labios, lengua, con recuperación lenta, incompleta o sin recuperación; estas reacciones se han presentado luego de bloqueos nerviosos en la mandíbula que han involucrado el nervio trigémino y sus ramas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras y se caracterizan por erupción cutánea, eritema, prurito, edema de la lengua, boca, labios o garganta, en casos graves choque anafiláctico, metahemoglobinemia.

Trastornos cardíacos:

Hipotensión, arritmias, bradicardia, paro cardíaco, sensación de calor, sudoración, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho, taquicardias, taquiarritmias.

Trastornos respiratorios:

Taquipnea seguida de bradipnea, pudiendo ocasionar apnea.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.6.0.0.N20.



3.1.13.2 CICLOBENZAPRINA 10 mg Tableta

Expediente : 20175238
Radicado : 20191252493
Intención : 2019005795
Fecha : 12/18/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición: Cada tableta contiene 10mg de ciclobenzaprina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica incluida en el resumen de la plataforma Invima un clic.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ciclobenzaprina clorhidrato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene 10mg de ciclobenzaprina clorhidrato

Cada tableta contiene 5 mg de ciclobenzaprina clorhidrato

Cada capsula de liberación prolongada contiene 15 mg de ciclobenzaprina clorhidrato

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

Capsula de liberación prolongada

INDICACIONES:

Tratamiento sintomático, coadyuvante en la terapia de reposo y física para el alivio del espasmo muscular asociado a condiciones músculo - esqueléticas dolorosas agudas.

CONTRAINDICACIONES:

No es eficaz en procesos espásticos originados en el S.N.C. Hipersensibilidad al medicamento. Fase aguda de recuperación consiguiente a infarto del miocardio. Arritmias cardíacas. Insuficiencia cardíaca. Bloqueo cardíaco u otras alteraciones de

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



la conducción. Hipertiroidismo. Pacientes que reciben inhibidores de la MAO. Pacientes que requieren ánimo vigilante. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

General

Estructura similar a los antidepresivos tricíclicos

La ciclobenzaprina está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos. Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos producen arritmias, taquicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción que conduce a infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Algunas de las reacciones más graves del sistema nervioso central (SNC) observadas con los antidepresivos tricíclicos se han producido en estudios a corto plazo de ciclobenzaprina para indicaciones distintas al espasmo muscular asociado con afecciones musculoesqueléticas agudas, y generalmente en dosis mayores que las recomendadas para el espasmo músculo esquelético.

Debido a su acción similar a la atropina, la ciclobenzaprina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular y en pacientes que toman medicación anticolinérgica.

Neurológico

Síndrome serotoninérgico

Se ha informado el desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con ciclobenzaprina cuando se usa en combinación con otros fármacos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la MAO. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p. Ej., Confusión, agitación, alucinaciones), inestabilidad autónoma (p. Ej., Diaforesis, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. Ej., Temblor, ataxia, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular) y / o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

El tratamiento con ciclobenzaprina y cualquier agente serotoninérgico concomitante debe interrumpirse inmediatamente si se producen las reacciones anteriores y debe iniciarse un tratamiento sintomático de apoyo.

Si el tratamiento concomitante con ciclobenzaprina y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación

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



cuidadosa, especialmente durante el inicio del tratamiento o los aumentos de dosis. El uso concomitante de ciclobenzaprina con inhibidores de la MAO está contraindicado.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de ciclobenzaprina y otros fármacos serotoninérgicos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico y se les debe indicar que busquen atención médica de inmediato si experimentan estos síntomas.

Oftalmológico

Glaucoma de ángulo cerrado

Debido a su acción similar a la atropina, los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos pueden causar midriasis, que puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulos oculares anatómicamente estrechos. Se debe tener precaución cuando se prescribe ciclobenzaprina a pacientes con ángulos estrechos no tratados. El glaucoma de ángulo abierto no es un factor de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado. Se debe advertir a los pacientes que busquen asistencia médica inmediata si experimentan dolor en los ojos, cambios en la visión, hinchazón o enrojecimiento alrededor del ojo.

La ciclobenzaprina puede potenciar los efectos del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC.

La ciclobenzaprina, especialmente cuando se usa con alcohol u otros depresores del SNC, puede afectar las capacidades mentales y / o físicas necesarias para realizar tareas peligrosas, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

Aún no se ha establecido la seguridad de la administración de ciclobenzaprina en mujeres embarazadas. Un informe clínico mostró que el uso de ciclobenzaprina durante la última etapa del embarazo debe considerarse una causa potencial de cierre ductal temprano. La ciclobenzaprina no debe usarse en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas, a menos que el posible riesgo para el feto sea superado por los beneficios esperados para la madre.

Mujeres en lactancia

Debido a que es probable que la ciclobenzaprina se excrete en la leche, no se debe administrar hidrocloreto de ciclobenzaprina a las madres lactantes.

Pediatría (<18 años)

No usar en menores de 18 años.

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



Geriatría (> 65 años)

La concentración plasmática de ciclobenzaprina aumenta en los ancianos. Los ancianos también pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos del SNC como alucinaciones y confusión, eventos cardíacos que provocan caídas u otras secuelas, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad. Por estas razones, en los ancianos, la ciclobenzaprina debe usarse solo si es claramente necesario. En estos pacientes, la ciclobenzaprina debe iniciarse con una dosis reducida (p. Ej., Frecuencia de dosis reducida) y ajustarse lentamente hacia arriba.

Pacientes con función hepática alterada

La concentración plasmática de ciclobenzaprina es generalmente más alta en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo general, estos pacientes son más susceptibles a fármacos con efectos potencialmente sedantes, incluida la ciclobenzaprina. La ciclobenzaprina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y no se recomienda en aquellos con insuficiencia moderada a grave.

DOSIFICACIÓN

- **Tabletas:**

Dosis en adultos: La dosis recomendada en adultos son 5 a 10 mg en una a tres tomas diarias, dependiendo de cada caso en particular y de la respuesta de cada paciente. La dosis máxima no debe superar los 30 mg al día. No se debe usar este medicamento por más de una (1) semana sin consultar al médico. Debido a que puede haber una mayor presencia en plasma en los pacientes con insuficiencia hepática, se sugiere precaución en estas personas y ajustar la dosis a la mínima necesaria (5 mg al inicio e ir probando aumentos). No se recomienda el uso de ciclobenzaprina en insuficiencia hepática moderada a severa. En pacientes ancianos se aconseja la dosis mínima eficaz de 5 mg, seguido de un cuidadoso aumento gradual si es necesario.

- **Capsulas de liberación prolongada:**

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes es una (1) cápsula de 15 mg tomada una vez al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta 30 mg / día (2 cápsulas de liberación prolongada de 15 mg de ciclobenzaprina clorhidrato tomadas una vez al día).

Se recomienda que las dosis se tomen aproximadamente a la misma hora todos los días.

No se recomienda el uso del medicamento durante períodos superiores a (1) una semana.

INTERACCIONES

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



Puede tener interacciones potencialmente mortales con los inhibidores de la MAO. Se han informado casos posteriores a la comercialización de síndrome serotoninérgico durante el uso combinado con otros medicamentos, como ISRS, IRSN, TCA, tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la MAO. Si el tratamiento concomitante con medicamentos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa, particularmente durante el inicio del tratamiento o los aumentos de dosis.

Puede potenciar los efectos del alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC.

Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la acción antihipertensiva de la guanetidina y compuestos de acción similar.

Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman tramadol.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con los comprimidos de hidrocloreto de ciclobenzaprina:

Más frecuentes: Somnolencia (39%), sequedad de boca (27%), mareos (11%).

Menos frecuentes: Aumento de la frecuencia cardíaca (y varios casos de taquicardia), debilidad, fatiga, dispepsia, náuseas, parestesia, sabor desagradable, visión borrosa e insomnio, convulsiones y función hepática anormal (hepatitis, ictericia y colestasis).

Raras: síndrome serotoninérgico, sudoración, mialgia, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, lengua cubierta, temblores, disartria, euforia, nerviosismo, desorientación, confusión, dolor de cabeza, retención urinaria, disminución del tono de la vejiga, ataxia, depresión, alucinaciones y reacción alérgica. incluyendo erupción cutánea, urticaria y edema de la cara y la lengua.

La lista que sigue incluye otras reacciones adversas que se han informado con compuestos tricíclicos, pero no con el clorhidrato de ciclobenzaprina cuando se usa en estudios a corto plazo en espasmos musculares de origen periférico. Sin embargo, algunas de estas reacciones se observaron cuando se estudió el clorhidrato de ciclobenzaprina para otras indicaciones, generalmente en dosis más altas. Las similitudes farmacológicas entre los fármacos tricíclicos requieren que se considere cada una de las reacciones cuando se administra hidrocloreto de ciclobenzaprina.

Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, palpitaciones, infarto de miocardio, arritmias, bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular.

SNC y neuromuscular: estados de confusión, alteración de la concentración, delirios, excitación, ansiedad, inquietud, pesadillas, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, neuropatía periférica, incoordinación, convulsiones, alteración de los patrones EEG, síntomas extrapiramidales, acúfenos, Síndrome de secreción inadecuada de ADH.

Anticolinérgico: Alteración de la acomodación, íleo paralítico, dilatación del tracto urinario.

Alérgico: erupción cutánea, urticaria, fotosensibilización, edema de cara y lengua.

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



Hematológico: depresión de la médula ósea que incluye agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia.

Gastrointestinal: malestar epigástrico, vómitos, anorexia, estomatitis, diarrea, hinchazón de las parótidas, lengua negra. Rara vez hepatitis (incluida la función hepática alterada e ictericia).

Endocrino: Inflamación testicular y ginecomastia en el hombre, agrandamiento de los senos y galactorrea en la mujer. Aumento o disminución de la libido, elevación y disminución de los niveles de azúcar en sangre.

Otros: aumento o pérdida de peso, frecuencia urinaria, midriasis, ictericia, alopecia.

Síntomas de abstinencia: La interrupción brusca del tratamiento después de una administración prolongada puede producir náuseas, dolor de cabeza y malestar. Estos no son indicativos de adicción.

Norma farmacológica 15.1.0.0.N10

3.1.13.3 ACIDO ZOLEDRONICO 50 MG SOLUCIÓN ESTÉRIL

Expediente : 20175250

Radicado : 20191258211

Intención : 2019006156

Fecha : 12/24/2019

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

Composición: Cada 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto y la información farmacológica incluida en el resumen de la plataforma Invima un clic.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia y requiere ajustar el inserto e información farmacológica, únicamente así:

INDICACIONES

Enfermedad ósea de Paget. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas para reducir la incidencia a fracturas vertebrales, de la cadera y otras fracturas no vertebrales y para incrementar la densidad mineral ósea. Tratamiento de la osteoporosis en varones. Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres. Prevención de osteoporosis postmenopáusica en pacientes con factores de riesgo claramente identificados.

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



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).

No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.

Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.

Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.

Generalidades

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Existen otros medicamentos que contienen ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones oncológicas. Los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico, no deben tratarse con estos medicamentos o con cualquier otro bifosfonato de manera concomitante, ya que se desconoce el efecto combinado de estos medicamentos.

Antes de administrar el medicamento, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Ácido Zoledrónico debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

Disfunción renal:

Está contraindicado el uso en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de Ácido Zoledrónico. Se ha observado

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



disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Ácido Zoledrónico. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.
- Debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal.
- Antes de administrar, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Ácido Zoledrónico no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

Suplementos de calcio y de vitamina D:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Ácido Zoledrónico para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Ácido Zoledrónico.



Se recomienda asociar la administración de Ácido Zoledrónico con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de Ácido Zoledrónico. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

Dolor osteomuscular

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular severo, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Ácido Zoledrónico.

Osteonecrosis de la mandíbula

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos durante el tratamiento. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Otros tipos de osteonecrosis

También se han notificado casos de osteonecrosis de otros tipos (por ejemplo, de fémur, cadera, rodilla y húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con Ácido Zoledrónico.

Fracturas atípicas del fémur

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



Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura de la diáfisis femoral.

También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa.

Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe una valoración individual de los beneficios y riesgos para el paciente. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Ácido Zoledrónico), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

DOSIFICACIÓN

Dosis recomendada y ajuste de dosis

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de ácido zoledrónico inyectable una vez al año.

Tratamiento para aumentar la densidad mineral ósea en hombres con osteoporosis.

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de ácido zoledrónico inyectable una vez al año.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, para aumentar la densidad mineral ósea.

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



La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de ácido zoledrónico inyectable una vez al año.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de ácido zoledrónico inyectable.

Retratamiento para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica

No se dispone de datos específicos sobre el retratamiento después de 24 meses. Después de un tratamiento con inyección de ácido zoledrónico de 5 mg por infusión intravenosa en el ensayo de prevención de la osteoporosis posmenopáusica, se observó el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar durante un máximo de 24 meses. No hay datos de eficacia clínica disponibles más allá de los 24 meses de duración del ensayo.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de ácido zoledrónico inyectable.

Retratamiento de la enfermedad de Paget.

Después del tratamiento inicial con la inyección de ácido zoledrónico en la enfermedad de Paget, se observa un período de remisión prolongado en los pacientes que responden. El retratamiento consiste en una perfusión intravenosa adicional de 5 mg de ácido zoledrónico inyectable después de un intervalo de un año o más desde el tratamiento inicial en pacientes que han recaído. Se dispone de datos limitados sobre el nuevo tratamiento de la enfermedad de Paget.

La inyección de ácido zoledrónico (5 mg en 100 ml de solución lista para infundir) se administra mediante una línea de infusión con toma de aire separada a una velocidad de perfusión constante.

Se debe advertir a los pacientes que estén adecuadamente hidratados antes de la administración de la inyección de ácido zoledrónico.

El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos y la velocidad de perfusión debe ser constante. La inyección de ácido zoledrónico solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa. Se debe perfundir el volumen total de la solución inyectable de ácido zoledrónico. La inyección de ácido zoledrónico no debe administrarse en forma de bolo.

Renal



Está contraindicado el uso de la inyección de ácido zoledrónico en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <35 ml / min). La inyección de ácido zoledrónico se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existen datos de seguridad y eficacia que respalden el ajuste de la dosis de la inyección de ácido zoledrónico en función de la función renal basal.

Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de ≥ 35 ml / min. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados antes de la administración de la inyección de ácido zoledrónico, y esto es especialmente importante para los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.

Ingesta de calcio y vitamina D

Se recomienda que los pacientes reciban una suplementación adecuada de calcio y vitamina D, especialmente en los días anteriores y posteriores a la administración de la inyección de ácido zoledrónico. Se debe asesorar a todos los pacientes sobre la importancia de la suplementación con calcio y vitamina D para mantener los niveles séricos de calcio y sobre los síntomas de la hipocalcemia. El médico tratante debe determinar el suplemento diario de vitamina D recomendado en función de las necesidades individuales del paciente. En un ensayo de osteoporosis posmenopáusica, las pacientes recibieron de 1000 a 1500 mg de calcio elemental más 400 a 1200 UI de suplementos de vitamina D por día.

Manejo posterior a la infusión

Aproximadamente el 25% de los pacientes experimentaron síntomas transitorios posteriores a la dosis en los primeros 3 días de su tratamiento.

Consideraciones de dosificación

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de un tratamiento continuado debe reevaluarse periódicamente en función de los beneficios y riesgos potenciales de la inyección de ácido zoledrónico en pacientes individuales.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos. El ácido zoledrónico no se metaboliza sistémicamente y no afecta las enzimas humanas del citocromo P450 *in vitro*. El ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 43-55% unido) y por lo tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas.



El ácido zoledrónico se elimina mediante excreción renal. Se indica precaución cuando se administra Ácido Zoledrónico juntamente con medicamentos que pueden afectar significativamente a la función renal (p.ej. aminoglucósidos o diuréticos que pueden causar deshidratación).

En pacientes con alteraciones de la función renal, la exposición sistémica a medicamentos concomitantes que se excretan primariamente por vía renal puede verse incrementada.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 CARFILZOMIB

Radicado : 20201195901
Fecha : 23/10/2020
Interesado : AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la solicitud de inclusión del principio activo CARFILZOMIB en el listado de moléculas para la exigencia de estudios de Bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

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

3.3.2 APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN COLOMBIA

Radicado : 20211010457
Fecha : 25/01/2021
Interesado : Cámara de la Industria Farmacéutica ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora responder las siguientes preguntas en cuanto a:

1. Bajo nivel de aprobación de estudios de Bioequivalencia: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre la negación de los estudios de Bioequivalencia en Colombia? ¿Por qué los mismos estudios realizados en centros de calidad son aprobados en otros países y son rechazados en Colombia?
2. Tiempos prolongados de revisión para aprobación de protocolos y resultados de los estudios: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre el alto número de requerimientos? ¿Cuáles mecanismos pueden crearse para reducir el número de requerimientos y de conceptos antes de la aprobación de un estudio de Bioequivalencia?

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



3. Riesgo de oligopolio o monopolio en el corto plazo: ¿Cuál es la opinión de los Comisionados frente al hecho que existan grupos críticos de medicamentos con pocos estudios de Bioequivalencia radicados? y ¿Cuál puede ser el impacto de la negación de estudios de moléculas con riesgo de oligopolio y/o desabastecimiento en el corto plazo, para los costos del sistema de salud y para la atención de pacientes con enfermedades crónicas (epilepsia, arritmias, trasplantes, o diabetes)?
4. Incertidumbre sobre el rol de los Comisionados en la revisión de los estudios: ¿Cuál es el papel y el grado de responsabilidad del Grupo de Apoyo de la Sala Especializada y de los Comisionados de la Sala Especializada en la revisión y aprobación/negación de los resultados de un estudio de Bioequivalencia?
5. Desestimulo para la investigación en farmacocinética local e internacionalmente: ¿Cuál es el lineamiento de la Comisión Revisora para reiniciar en el corto plazo la ejecución de estudios de Bioequivalencia en el país, teniendo presente que las clínicas acreditadas para esto no tienen la capacidad autorizada para hospitalizar voluntarios sanos en época de pandemia por Covid-19?
6. Falta de mecanismos de contacto entre la Industria Farmacéutica y Centros de Investigación en estudios biofarmacéuticos con el INVIMA. Además de los mecanismos de comunicación disponibles, como la solicitud de citas por internet al Grupo de Apoyo a la Sala Especializada, ¿qué otro mecanismo se puede crear o reforzar para mejorar el acompañamiento del INVIMA en la ejecución de estos estudios, que propenda por la generación de espacios para compartir conocimientos y generar confianza en los resultados de los estudios presentados al INVIMA?
7. Finalmente, desde la Industria Farmacéutica y los Centros de Investigación (CRO) planteamos a continuación algunas medidas para propiciar un cambio positivo en la evaluación de estudios de Bioequivalencia en el país:
 1. Unificar criterios con la Comisión Revisora para cumplimiento de los requisitos según la normatividad vigente, retomando las mesas de trabajo para identificar los principales inconvenientes en la aprobación de los estudios y creando puntos de contacto entre la industria, los CROs y el INVIMA.
 2. Buscar mecanismos que garanticen una revisión detallada y exhaustiva de los protocolos en el menor tiempo posible.
 3. Alinear la revisión de los estudios con el protocolo previamente revisado y aprobado por el ente regulador.
 4. Considerar los antecedentes de productos que tengan estudios de bioequivalencia que hayan sido aprobados por países de referencia, dentro de la evaluación local.
 5. Incluir representantes de la industria como veedores de las mesas de evaluación de estudios. Considerar la posibilidad de instancias de defensa pública oral de los resultados de los estudios ante la Comisión de evaluación, en las que se propicie la interacción entre CROs e INVIMA para definir los aspectos que pueden generar duda en la realización de un estudio y si es posible con la participación de Universidades.
 6. Autorizar la creación de un comité consultor para los CRO, que valide previamente el cumplimiento de requisitos del estudio antes de su

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



sometimiento y de una recomendación sobre el estudio, la cual no sería vinculante, pero podría servir al INVIMA como base de la evaluación. Se podría estandarizar un formulario con un listado de chequeo con los puntos que se consideren relevantes y que sean evaluados por 2 o 3 miembros idóneos del comité consultivo pertenecientes a las CROs.

7. Desarrollar capacitaciones y talleres sobre los aspectos técnicos necesarios para la evaluación de estudios de bioequivalencia con la participación de la autoridad sanitaria, la industria y los centros de investigación (CRO).

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

**3.3.3 PRADAXA® 75 mg
PRADAXA® 110 mg
PRADAXA® 150 mg**

Radicado : 20211025287
Fecha : 15/02/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la corrección del ACTA No. 24 DE 2020 NUMERAL 3.1.9.29 SEM en cuanto a errores de transcripción para el ítem de dosificación, contraindicaciones, advertencias y precauciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.9.29 SEM, en los siguientes puntos:

Nueva dosificación y grupo etario:

Adultos

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV) (...)

(...) La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En los pacientes con uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico (...)

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



(...) Alternativo a la Warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de **PRADAXA®** puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$. (...)

(...) La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada. No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

(...)

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a dabigatrán, a dabigatrán etexilato o a alguno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) en pacientes adultos.
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluido el accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
- Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
- Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Nuevas advertencias y precauciones:

(...)

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥ 75 años.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

(...)



**3.3.4 MICARDIS® PLUS 80 mg/12.5 mg
MICARDIS® PLUS 80 mg/25 mg**

Radicado : 20211031018
Fecha : 3/03/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la corrección del Acta No. 22 de 2020, numeral 3.1.9.10 SEM en cuanto a errores de transcripción para el ítem de advertencias y precauciones e interacciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.9.10 SEM, en los siguientes puntos:

Nuevas advertencias y precauciones:

(...) Efectos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas. Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS® PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca. (...)

Nuevas interacciones:

(...) La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes [26, 28, 29]. El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos. La coadministración de telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.(...)

3.3.5 GAVISCON LIQUIDO SUSPENSIÓN ORAL

Radicado : 20211006002
Interesado : RB (Health) Colombia S.A.S

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



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con relación a la exponer los argumentos y soporte científico para la aprobación del producto GAVISCON LIQUIDO SUSPENSIÓN ORAL para la aprobación de la Indicación, dosificación producto. Radicado inicial 20191059888

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de marzo de 2021 al interesado RB (Health) Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto GAVISCON LIQUIDO SUSPENSIÓN ORAL.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 NAPROXENO + CAFÉINA

Radicado : 20191130269

Fecha CR : 02/10/2020

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

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el nombre del principio activo si es Naproxeno o Naproxeno sódico conceptuados en el Acta No. 10 de 2020 numerales 3.1.13.1 y 3.3.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numerales 3.1.13.1 y 3.3.2. en el sentido de indicar que la unificación se realizó para Naproxeno Sódico.

3.4.2 ASCORBATO DE SODIO SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201245407

Fecha : 20/12/2020

Interesado : NUTRABIOTICS S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar acerca de:

1. *Aclarar la omisión de la inclusión de la forma farmacéutica en la norma de 2020 frente a la de 2019 y si a pesar de no mencionarlo, la forma farmacéutica se ampara por lo aprobado bajo acta 22 de 2011.*

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



2. *Aclarar si bajo lo aprobado en la norma farmacológica 2019 y acta 22 de 2011, se pueden amparar diferentes presentaciones comerciales del producto, toda vez que no es clara esta información de volúmenes en ninguna referencia.*
3. *Aclarar la autorización de dosis del producto o el concepto que se tiene frente a unidosis y multidosis basada en presentaciones comerciales de gran volumen.*
4. *Aclarar en el caso que sea requerido, que tipo de trámite, estudios, soportes, etc., se debe allegar para solicitar inclusión de ítems que no están indicados en el acta 22 de 2011 tales como presentación, dosis y vía de administración pero que se amparan en lo ya autorizado bajo esta misma acta, es decir, indicaciones, concentración y forma farmacéutica*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a la consulta en los siguientes términos:

1. ***Aclarar la omisión de la inclusión de la forma farmacéutica en la norma de 2020 frente a la de 2019 y si a pesar de no mencionarlo, la forma farmacéutica se ampara por lo aprobado bajo acta 22 de 2011.***

La Sala aclara al interesado que en las normas farmacológicas actualmente vigentes, la norma 21.4.2.1.N10 incluye ácido ascórbico solución inyectable 100 mg/ml. Dado que la dosis recomendada de ácido ascórbico en la indicación aprobada, es de 500 a 1000 mg/día, no se considera necesario presentaciones que contengan más que esta cantidad, solución inyectable 100 mg/ml, máximo 10 ml. El uso por vía intravenosa es excepcional, sería de manera transitoria en pacientes con escorbuto que no toleren la vía oral.

Por lo anterior, se aclara la norma farmacológica 21.4.2.1.N10, en el apartado de ácido ascórbico en forma farmacéutica solución inyectable, para incluir lo siguiente:

***Se aceptan volúmenes de 5 y 10 ml/vial.**

2. ***Aclarar si bajo lo aprobado en la norma farmacológica 2019 y acta 22 de 2011, se pueden amparar diferentes presentaciones comerciales del producto, toda vez que no es clara esta información de volúmenes en ninguna referencia.***

La Sala recuerda al interesado que la dosis recomendada de ácido ascórbico en la indicación aprobada, es de 500 a 1000 mg/día, por tanto, no se consideran necesarias presentaciones que superen 1 gr, que para la solución inyectable que contiene 100 mg/ml, es de 10 ml.



3. ***Aclarar la autorización de dosis del producto o el concepto que se tiene frente a unidosis y multidosis basada en presentaciones comerciales de gran volumen.***

La Sala aclara al interesado que dada la baja frecuencia de escorbuto y la recomendación de administrar ácido ascórbico por vía intravenosa solo en pacientes que no toleren la vía oral 1 vez al día por pocos días, no se considera necesaria ni adecuada la presentación en multidosis, es decir, que contenga más de 1 gr de ácido ascórbico. Por tanto, no se justifican presentaciones comerciales de soluciones inyectables de 100mg/ml de ácido ascórbico de gran volumen (mayores de 10 ml).

4. ***Aclarar en el caso que sea requerido, que tipo de trámite, estudios, soportes, etc., se debe allegar para solicitar inclusión de ítems que no están indicados en el acta 22 de 2011 tales como presentación, dosis y vía de administración pero que se amparan en lo ya autorizado bajo esta misma acta, es decir, indicaciones, concentración y forma farmacéutica***

La Sala recuerda al interesado que las Actas posteriores (Acta No. 24 de 2020 numeral 3.3.6 SEM, Acta No. 20 de 2020 numeral 3.1.10.1 SEM) actualizan y rempazan el Acta No. 22 de 2011 numeral 3.1.7.3, en los diversos ítems de la información farmacológica relacionada con el ácido ascórbico inyectable. Si el interesado desea solicitar modificación de la información farmacológica del ácido ascórbico inyectable, deberá surtir el trámite correspondiente de acuerdo con la normativa vigente (Decreto 677 de 1995, Decreto 2106 de 2019).

3.4.3 RALTEGRAVIR

Radicado : 20211023426
Fecha : 2/02/2021
Interesado : MSD COLOMBIA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta 20 de 2020 numeral 3.3.1 de la Sala Especializada de Medicamentos con respecto al siguiente requerimiento emitido:

3. Allegar información de absorción sistémica no deseada como soporte de seguridad la medición de la concentración del IFA puede ser necesaria por razones de seguridad, es decir, a fin de evaluar la absorción sistémica no deseada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.3.1, quedando así:

Solicitar al interesado presentar información que evidencie una variabilidad en los procesos de absorción de raltegravir que pueda afectar los resultados de la

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



La salud
es de todos

Minsalud

farmacoterapia para justificar su inclusión en el anexo técnico No 2. “Listado de medicamentos que deben presentar estudios de bioequivalencia” de la Resolución 1124 de 2016.

Siendo las 16:00 del día 26 de marzo de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Profesional universitario GASECR

JOHANA CHAPARRO BONZA
GASECR

LISETH WILCHES BUITRAGO
GASECR

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

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