



La salud
es de todos

Minsalud

**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

ACTA No. 11 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

22, 23, 24 y 25 DE JULIO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Lina Maria Cabanzo Castro
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se revisa contenido Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB y se aprueba su contenido.

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 PIQRAY 50mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 150mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 200mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Alpelisib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Alpelisib

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica) Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado. **Reacciones cutáneas severas** Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción. Hiperglucemia Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso). En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días). En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d. En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales). En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto. La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses. La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%). Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray. Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratadas con Piqrax más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqrax más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamilttransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética. ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos

Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1- 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada. El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplemento electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant.

Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatoiliar y



secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4 No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{máx}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA).

Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Tabla 2 **Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹**

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GPA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda,³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GPA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl. Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 **Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹**

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico).	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤1.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de severidad de la erupción	Recomendación
(>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 4 **Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹**

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqrax. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqrax hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqrax. ³
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	
² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqrax hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqrax.	
Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqrax hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqrax hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqrax en esta población.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqrax en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Piqrax deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

Condición de venta:

Venta bajo 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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018
- Declaración sucinta Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos maduros de sobrevida global y calidad de vida.

Así mismo, la Sala considera que la indicación solicitada se desprende de un análisis de subgrupo del estudio pivotal. Los análisis de subgrupos más que

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conclusiones ciertas son hipótesis para nuevos estudios, que deben ser realizados para desafiar la hipótesis.

El interesado debe explicar por qué una mayor proporción de eventos adversos grado 3-4 no se refleja en las evaluaciones de calidad de vida.

Explicar las diferencias encontradas en los resultados para los subtipos de la mutación PIK3CA.

Adicionalmente, el interesado debe explicar por qué en los análisis de sensibilidad en la población latinoamericana hay una tendencia a mejor resultado en el grupo placebo.

3.1.1.2. ZYNQUISTA

Expediente : 20150493
Radicado : 20181176952 / 20191086408
Fecha : 09/05/2019
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Sotagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Zynquista está indicado como complemento de la terapia con insulina para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 1, con índice de masa corporal (IMC) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que no han logrado un control glucémico deseado a pesar de una terapia óptima con insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Sotagliflozina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

General

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sotagliflozina no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD). La sotagliflozina no es un sustituto de la insulina.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) deben usarse con precaución en los pacientes con alto riesgo de CAD. En los estudios clínicos (muestra agrupada de dos estudios de 52 semanas controlados con placebo) sobre la sotagliflozina, la incidencia de cetoacidosis diabética (CAD) fue más alta en el grupo de tratamiento con sotagliflozina en comparación con el grupo de placebo.

Antes de iniciar tratamiento con sotagliflozina

Antes de comenzar el tratamiento, se deberá evaluar a los pacientes en lo que respecta al riesgo de CAD. El tratamiento con sotagliflozina no deberá comenzar si los pacientes tienen riesgo más alto de CAD, como:

- Pacientes con poca necesidad de insulina.
- Pacientes que no reciben dosis óptimas de insulina o con problemas recientes de incumplimiento del tratamiento o errores recurrentes en la administración de la insulina, de modo que es poco probable que mantengan una administración de insulina adecuada.
- Pacientes con antecedentes recientes o recurrentes de CAD (p. ej., un episodio en los últimos 3 meses o más de un episodio en los últimos 6 meses).
- Pacientes con necesidad de aumento de insulina debido a una enfermedad médica aguda o una cirugía.
- Pacientes con niveles altos de cetonas (valores de BHB superiores a 0,6 mmol/L o cetonas en orina en uno más [+]). Si los niveles de cetonas aumentan (valores de BHB superiores a 0,6 mmol/L), el tratamiento con sotagliflozina no deberá comenzar sino hasta que los niveles de cetonas se normalicen.
- Pacientes sin capacidad o voluntad para monitorear las cetonas.
- Pacientes que insisten en mantener la restricción calórica, la restricción de carbohidratos o una dieta cetogénica, o que se administran subdosis crónicas de insulina (p. ej., para permanecer en estado lipolítico).
- Pacientes con consumo excesivo de alcohol o que usan drogas ilegales.

Los pacientes que usan bombas de infusión de insulina tienen mayor riesgo de CAD y deberán tener experiencia en el uso de la bomba, las estrategias de diagnóstico y resolución de problemas comunes cuando la administración de insulina a través de la bomba se interrumpe (problemas en el sitio de inserción, obstrucción de mangueras,

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depósito vacío, etc.) y el uso de inyecciones de insulina complementarias con pluma inyectora o jeringa, según sea necesario, en caso de falla de la bomba. Los pacientes deberán monitorear sus niveles de cetonas tres a cuatro horas después de cambiar los materiales de la bomba. Además, los pacientes que usan bomba deben medir sus niveles de cetonas ante cualquier sospecha de interrupción de la administración de insulina, independientemente de sus niveles glucémicos. Deberán administrarse inyecciones de insulina durante las 2 horas posteriores a un valor glucémico alto inexplicable, y el tratamiento con sotagliflozina deberá interrumpirse. Si los niveles de cetonas son altos, siga las instrucciones de la Tabla 1.

Solo deberá administrarse sotagliflozina a pacientes:

- con acceso a materiales de análisis de cetonas y acceso inmediato a un médico si los niveles de cetonas en orina o en sangre son altos.
- capaces de monitorear los niveles de cetonas y debidamente instruidos en cuando al momento más adecuado para hacerlo.

Durante la sesión de consulta exclusiva con el paciente en el momento de la primera receta de sotagliflozina, se deberán presentar el inserto al paciente o su cuidador, que también están disponibles mediante código QR o en el sitio web. El inserto también se incluye en el envase del producto.

El paciente deberá ser informado sobre:

- cómo reconocer los factores de riesgo que pueden predisponerlo a la cetosis y la CAD (como, entre otros, antecedentes recientes o recurrentes de CAD, omisión o reducción de dosis de insulina, disminución de la ingesta calórica o deshidratación grave, ejercicio enérgico, enfermedad concomitante, intervención quirúrgica, alcoholismo y, en pacientes que usan bombas de infusión de insulina, interrupción de la infusión de insulina),
- cómo reconocer los signos o síntomas de CAD, haciendo énfasis en que la CAD puede presentarse incluso cuando los niveles glucémicos están por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL),
- cuándo interrumpir la terapia con sotagliflozina,
- qué medidas adoptar cuando se sospecha de cetosis o CAD.

Se recomienda que los pacientes cuenten con varias determinaciones de niveles iniciales de cetonas en sangre o en orina, obtenidas durante el período de una a dos semanas antes del inicio de la terapia con sotagliflozina, y los pacientes deberán estar conscientes de las formas de comportamiento y las circunstancias que se asocian con niveles altos de cetonas y cómo controlarlas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Control del riesgo de CAD

El riesgo de cetoacidosis diabética debe tenerse presente en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Es posible que los efectos adversos de la sotagliflozina sean similares a los síntomas de presentación de la CAD. Los pacientes deberán ser evaluados de inmediato en cuanto a cetoacidosis si se presentan estos síntomas, midiendo las cetonas en orina o en sangre, independientemente del nivel glucémico. Los episodios de CAD durante el uso de sotagliflozina pueden ser atípicos, pues los pacientes no tienen niveles glucémicos tan altos como se esperaba. Esta presentación atípica de la CAD (es decir, niveles glucémicos normales o ligeramente elevados) puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento.

Durante el tratamiento con sotagliflozina

- El paciente deberá mantener una administración óptima de insulina.
- Cuando sea necesaria para la prevención de la hipoglucemia, la reducción de la dosis de insulina deberá hacerse con cuidado para evitar cetosis y CAD.
- Considere la interrupción de la sotagliflozina si no es posible lograr una insulinización adecuada durante el tratamiento.

El tratamiento con sotagliflozina deberá interrumpirse en los pacientes hospitalizados debido a procedimientos quirúrgicos mayores o a enfermedades médicas serias agudas.

Monitoreo de las cetonas durante el tratamiento

Después de iniciar la administración de sotagliflozina, las cetonas deberán monitorearse periódicamente durante las primeras una a dos semanas; luego, la frecuencia de los análisis de niveles de cetonas deberá individualizarse en función del estilo de vida o los factores de riesgo del paciente. En todos los pacientes, se recomienda medir las cetonas ante cualquier cambio en la rutina normal, como reducción de la ingesta de carbohidratos, enfermedades concomitantes, reducciones en la administración diaria total de insulina, actividad física y estrés. Las cetonas se deberán medir repetidamente en presencia de cualquier signo o síntoma compatible con CAD o con CAD euglucémica. La medición de los niveles de cetonas es preferible en sangre que en orina.

Los pacientes deben estar informados sobre cuáles medidas adoptar si los niveles de cetonas se elevan. Las medidas recomendadas se indican en la Tabla 1.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Control de la CAD

En pacientes bajo sospecha de CAD o con diagnóstico de CAD, deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con sotagliflozina.

Con la sotagliflozina puede haber presencia de CAD con niveles glucémicos bajos, normales o altos. La CAD deberá ser tratada conforme al estándar de atención. Según los niveles de glucosa, podrían necesitarse suplementos de carbohidratos, además de hidratación e insulina de acción rápida adicional.

No se recomienda el reinicio de la sotagliflozina, a menos que se identifique y resuelva la causa de la cetoacidosis (p. ej., falla de la bomba, enfermedad concomitante aguda, reducción excesiva de la insulina).

Pacientes con deterioro de la función renal

Las anomalías de la función renal (aumento de la creatinina sérica y disminución de la TFG) pueden ocurrir después de iniciar la administración de sotagliflozina. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios.

No se deberá iniciar tratamiento con sotagliflozina en pacientes con TFG < 60 mL/min, y deberá interrumpirse en casos de TFG permanentemente por debajo de 45 mL/min.

No se deberá usar sotagliflozina en pacientes con deficiencia renal grave, con nefropatía en etapa terminal (ESRD) o sujetos a diálisis, ya que esta no se ha estudiado en dichos pacientes.

Se recomienda monitorear la función renal como se indica a continuación:

- Antes del inicio de la sotagliflozina, y monitoreo periódico, al menos una vez al año, a partir de entonces.
- Antes de iniciar la administración de medicamentos concomitantes que pudieran reducir la función renal, y periódicamente en lo sucesivo.
- Se recomienda monitorear la función renal con mayor frecuencia, es decir, al menos 2 a 4 veces al año, en los pacientes con TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m².

Deficiencia hepática

Se tiene poca experiencia en estudios clínicos en pacientes con deficiencia hepática moderada y grave. La sotagliflozina no se recomienda en pacientes con deficiencia

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática moderada y grave, ya que la exposición a la sotagliflozina aumenta en esos pacientes.

Hipovolemia / Hipotensión

Según el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), al aumentar la excreción urinaria de glucosa (EUG), la sotagliflozina provoca diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial. La sotagliflozina puede causar contracción del volumen intravascular. Es posible que ocurra hipotensión sintomática después de iniciar la administración de sotagliflozina, en especial en pacientes con: insuficiencia renal, ancianos, pacientes con presión arterial sistólica baja, y en pacientes tratados con diuréticos. Antes de iniciar la administración de sotagliflozina, evalúe la contracción del volumen y corrija el estado del volumen si está indicado. Se deberá vigilar los signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento.

En caso de afecciones que pudieran provocar pérdida de líquidos (p. ej., una enfermedad gastrointestinal), se recomienda monitorear cuidadosamente el estado volémico (p. ej., mediante examen físico, mediciones de la presión arterial, análisis de laboratorio que incluyan hematocrito) y los electrolitos en los pacientes que reciben sotagliflozina. Deberá considerarse la interrupción temporal del tratamiento con sotagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones micóticas genitales

En congruencia con el mecanismo de inhibición del SGLT2 al aumentar la EUG, la sotagliflozina aumenta el riesgo de micosis genitales, según se informa en los estudios clínicos.

Pacientes con antecedentes de infecciones fúngicas genitales crónicas o recurrentes son más propensos a desarrollar infecciones fúngicas genitales. Controle y trate según corresponda.

Infecciones de las vías urinarias

Se ha evidenciado glucosuria, debido a la inhibición de SGLT2, que puede predisponer al paciente a la colonización bacteriana y puede aumentar el riesgo de infección del tracto urinario. Como se informó en los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones urinarias fue similar en los grupos de tratamiento con placebo y sotagliflozina en pacientes masculinos y femeninos. Se debe considerar la interrupción temporal de Sotagliflozin en casos de pielonefritis y urosepsis.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amputación no traumática de extremidades inferiores

Se ha observado aumento de los casos de amputación de las extremidades inferiores (principalmente de los dedos) en los estudios clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor del SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase terapéutica. Como en todos los pacientes diabéticos, es importante orientar a los pacientes sobre el cuidado preventivo de rutina de los pies.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en la fase de pos comercialización, en pacientes de ambos sexos que toman otros inhibidores del SGLT2. Este es un evento raro, pero grave y potencialmente mortal, que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se deberá advertir a los pacientes que soliciten atención médica, si experimentan una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga presente que una infección urogenital o absceso perineal puede ser un precedente de fascitis necrosante. Si se sospecha de gangrena de Fournier, deberá interrumpirse el tratamiento con sotagliflozina y tratar de inmediato (esto incluye uso de antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos se derivan de un grupo de dos ensayos de 52 semanas controlados con placebo. La sotagliflozina se usó en los pacientes con cualquier régimen del tratamiento con insulina, incluida la bomba o la terapia con múltiples inyecciones diarias. Estos datos reflejan la exposición de 1049 pacientes a sotagliflozina con una duración media de la exposición de aproximadamente 48 semanas. Los pacientes recibieron sólo insulina (n=526), sotagliflozina 200 mg (n=524) o sotagliflozina 400 mg (n=525) una vez al día.

La incidencia general de eventos adversos en pacientes tratados con sotagliflozina fue similar a la insulina en monoterapia. La reacción adversa informada con más frecuencia fue diarrea.

Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en el grupo de dos ensayos clínicos de 52 semanas controlados con placebo descritos anteriormente. Ninguno estaba relacionado con la dosis. Las reacciones adversas que se mencionan a continuación están clasificadas por frecuencia y por clase de órgano o sistema (system organ class, SOC). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas (MedDRA) de los estudios de 52 semanas controlados con placebo

Clase de órganos, aparatos o sistemas	Frecuencia de aparición		
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Micosis genitales femeninas ^{*,†}	Micosis genitales masculinas ^{*,†} Infecciones de las vías urinarias ^{*,†}	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Cetoacidosis diabética ^{*,†}	
Trastornos vasculares		Hipovolemia ^{*,†}	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, flatulencia	
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción ^d , aumento de creatinina en sangre o disminución de la filtración glomerular [†]	
Investigaciones		Aumento de cetonas en sangre, aumento de lípidos séricos ^e , aumento de hematocrito ^f	
* Consulte la sección 4.4			
† Consulte las subsecciones a continuación para obtener información adicional.			

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Agrupación de eventos adversos como, entre otros, micosis vulvovaginal, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección genital, candidiasis genital, micosis genital, vulvovaginitis, micosis urogenital.

^b Agrupación de eventos adversos como, entre otros, balanopostitis, micosis genitales, balanitis por cóndida, epididimitis.

^c Agrupación de eventos adversos como deshidratación, hipovolemia, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, síncope y presíncope cuando se presenta en circunstancias de agotamiento volumétrico.

^d Agrupación de eventos adversos como aumento de la producción de orina, polidipsia, urgencia de micción, nocturia, polaquiuria y poliuria

^e Las medias de los cambios porcentuales respecto del valor inicial con sotagliflozina 200 mg y 400 mg frente a placebo, respectivamente, fueron de C-HDL de 3,3 % y 4,2 % frente a 0,5 %; de C-LDL de 5,0 % y 6,1 % frente a 3,3 %; y triglicéridos de 5,7 % y 5,4 % frente a 2,7 %.

^f La proporción de sujetos que reunieron los criterios de hematocrito >50 % fue mayor en los grupos de sotagliflozina 200 mg y 400 mg (6,7 % y 8,2 %) en comparación con el grupo de placebo (2,7 %)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cetoacidosis diabética

En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la sotagliflozina, se recomendó a los pacientes monitorear las cetonas en orina o en sangre si sospechan de síntomas de CAD, y solicitar orientación o atención médica si el valor auto medido de las cetonas en sangre es >0,6 mmol/L. En los datos de la muestra agrupada de 52 semanas, la incidencia de CAD aumentó de manera dependiente de la dosis de sotagliflozina (2,9 % y 3,8 % con sotagliflozina 200 mg y 400 mg, respectivamente) en comparación con el placebo (0,2 %). La tasa de incidencia ajustada por exposición fue de 3,12, 4,19 y 0,21 sujetos por cada 100 años-paciente con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo. Quince de los 35 casos (43 %) experimentaron CAD con valores de glucosa en el intervalo glucémico de 8 a 14 mmol/L. En el grupo más amplio, que incluye todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de los estudios de fase 2 y 3, la tasa de incidencia ajustada por exposición fue de 3,07, 5,29 y 0,76 sujetos por cada 100 años-paciente con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo.

Disminución de la volemia

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sotagliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede llevar a contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la disminución de la volemia. Se informaron reacciones adversas relacionadas con disminución de la volemia (p. ej. hipovolemia, disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipotensión ortostática, y síncope) en 1,0 %, 2,7 % y 1,1 % de los pacientes tratados sólo con insulina, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. La sotagliflozina puede aumentar el riesgo de hipotensión en pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Infecciones micóticas genitales

La incidencia de infecciones micóticas genitales (p. ej. balanopostitis, infección genital fúngica, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) fue mayor en los pacientes tratados con sotagliflozina 200 mg 9,2 % y con sotagliflozina 400 mg 12,0 % en comparación con insulina 2,9 % en monoterapia. Hubo interrupción del estudio debido a infección genital en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, 0,6 % de los pacientes tratados con 200 mg, y 0,8 % de los pacientes tratados con 400 mg de sotagliflozina.

Las infecciones micóticas genitales ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes mujeres que en pacientes varones. Las infecciones en el tracto genital fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias (IVU) fue de 7,1 % y 5,5 % con sotagliflozina 200 mg y sotagliflozina 400 mg, en comparación con 6,1 % con el placebo. La incidencia de IVU entre las participantes femeninas fue de 12 %, 7,0 % y 11 %, en tanto que la incidencia de IVU entre los sujetos masculinos fue de 2,3 %, 4,0 % y 1,8 % con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente. Todos los eventos de IVU fueron de intensidad leve o moderada, excepto por un caso grave (sujeto masculino del grupo de sotagliflozina 400 mg). Dos casos (cistitis) fueron serios; ambos se presentaron en sujetos masculinos del grupo de sotagliflozina 400 mg.

Aumento de creatinina en sangre o disminución de la filtración glomerular y eventos de tipo renal

La sotagliflozina se asoció con disminuciones de la media de TFGe en la semana 4 (-4,0 % y -4,3 % con sotagliflozina 200 mg y 400 mg) frente al placebo (-1,3 %) que fueron generalmente reversibles durante el tratamiento continuo. Las medias de



aumento de creatinina sérica desde el inicio hasta la semana 4 fueron de 4,0 %, 4,3 % y 1,4 % con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente. En las semanas 24 y 52, el cambio en creatinina respecto del valor inicial era inferior o igual a 0,02 mg/dL con sotagliflozina 200 mg y sotagliflozina 400 mg.

La incidencia de eventos renales fue baja y similar entre los grupos (1,5 %, 1,5 % y 1,3 % con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo).

La sotagliflozina se asoció con una disminución leve, transitoria y reversible de la TFG, y con un aumento de la creatinina, en comparación con la insulina en monoterapia a lo largo de 52 semanas de tratamiento en adultos con diabetes tipo 1 (Ver Tabla 2).

Tabla 2: Cambios respecto del valor inicial en creatinina sérica y TFGe en la muestra agrupada de dos estudios de 52 semanas controlados con placebo

		Placebo (N = 526)	Sotagliflozina 200 mg (N = 524)	Sotagliflozina 400 mg (N = 525)
Media de los valores iniciales	N	526	524	525
	Creatinina (mg/dL)	0,85	0,85	0,85
	TFGe (mL/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Media de cambio respecto del valor inicial en la semana 4	N	511	502	505
	Creatinina (mg/dL)	0,01	0,03	0,04
	TFGe (mL/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Media de cambio respecto del valor inicial en la semana 24	N	481	479	477
	Creatinina (mg/dL)	0,01	0,02	0,02
	TFGe (mL/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Media de cambio respecto del valor inicial en la	N	374	392	380
	Creatinina (mg/dL)	0,01	0,02	0,01

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semana 52	TFGe (mL/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57
-----------	---------------------------------------	-------	-------	-------

Pruebas de laboratorio (24 semanas)

Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se observaron aumentos del LDL relacionados con la dosis en pacientes tratados con sotagliflozina. El cambio promedio de los niveles iniciales de LDL fue de 3,0, 4,1 y 5,5 mg/dl en pacientes tratados con insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. El rango inicial promedio en los niveles de LDL fue de 93,9 a 96,7 mg/dl en los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos del HDL relacionados con la dosis en pacientes tratados con sotagliflozina. El cambio promedio de los niveles iniciales de HDL fue de 1,2, 1,7 y 2,3 mg/dl en pacientes tratados con insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. El rango inicial promedio en los niveles de HDL fue de 63,7 a 66,4 mg/dl en los grupos de tratamiento.

Aumento del hematocrito

El cambio promedio con respecto al nivel inicial fue de 0,2 %, 1,9 % y 2,0 % en la insulina en monoterapia, pacientes tratados con 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente.

Informe de reacciones adversas sospechadas

Es importante informar reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite el seguimiento continuo del balance riesgo-beneficio del producto. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa mediante el sistema nacional de información que figura en el prospecto.

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

La vía principal del metabolismo de sotagliflozina en seres humanos es la glucuronidación por la uridin 5'- difosfato-glucuronosiltransferasa UGT1A9 y, en menor medida por oxidación vía CYP3A4.

Acta No. 11 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios in vitro, la sotagliflozina no inhibió el CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4, ni indujo el CYP 1A2, 2B6, o 3A4. Sotagliflozina 3-O-glucuronido (M19, el metabolito principal) es un inductor y un inhibidor de CYP3A4, y un inhibidor de CYP2D6.

Sotagliflozina y sotagliflozina 3-O-glucuronido no tienen un potencial significativo para inhibir OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3.

In vitro, la sotagliflozina demostró tener efectos inhibitorios de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP).

Efectos de otros productos medicinales en sotagliflozina

La sotagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La sotagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se espera ningún efecto de sotagliflozina en los fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de esos transportadores de captación.

La glucuronidación por UGT1A9, para formar el M19, se identificó como la principal vía metabólica de sotagliflozina. La administración conjunta con un régimen de múltiples dosis de rifampicina, un inductor de diversas enzimas metabolizadoras UGT y CYP, con una dosis única de 400 mg de sotagliflozina resultó en una disminución del AUC_{0-inf} (60 %) y la C_{max} (40 %) de sotagliflozina. Esta disminución en la exposición a sotagliflozina podría disminuir la eficacia. Si un inductor de estas UGTs (p. ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) se debe administrar conjuntamente con sotagliflozina, considere la posibilidad de monitorizar el nivel de glucosa frecuentemente.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos mostraron que metformina, metoprolol, midazolam, rosuvastatina y anticonceptivos orales, no tuvieron ningún efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de la sotagliflozina.

Efectos de sotagliflozina en otros productos medicinales

Existe un aumento del AUC_{0-inf} y la C_{max} de la digoxina (26,9 % y 51,9 %, respectivamente) cuando se administran de manera conjunta con sotagliflozina 400 mg. Los pacientes que toman sotagliflozina de manera concomitante con digoxina deben ser monitorizados apropiadamente.



Los estudios de interacción en voluntarios sanos mostraron que la sotagliflozina no tuvo efectos clínicos relevantes sobre la farmacocinética de metformina, metoprolol, midazolam, rosuvastatina y los anticonceptivos orales.

Interferencia de la prueba de laboratorio/farmacológica

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

No se recomienda monitorizar el control glucémico con ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que inhiben los inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis recomendada de sotagliflozina es de 200 mg una vez al día antes de la primera comida del día. Después de al menos tres meses, si se necesita control glucémico adicional en los pacientes que toleran la sotagliflozina 200 mg, la dosis puede aumentarse a 400 mg una vez por día.

Antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina 200 mg y antes de aumentar la dosis de sotagliflozina a 400 mg:

- Se deberán evaluar los factores de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) y los niveles cetónicos deberán considerarse normales. Si los niveles de cetonas son altos (valor de beta-hidroxibutirato sanguíneo [BHB] superior a 0,6 mmol/L o cetonas en orina en uno más [+]), el tratamiento con sotagliflozina no se deberá iniciar, ni la dosis de sotagliflozina deberá aumentar a 400 mg hasta que los niveles de cetonas se normalicen.
- Se recomienda que los pacientes cuenten con varias determinaciones de niveles iniciales de cetonas en sangre o en orina, obtenidas durante una a dos semanas antes del inicio de la terapia con sotagliflozina, y los pacientes deberán estar conscientes de la manera en que su comportamiento y las circunstancias afectan los niveles de cetonas.
- Los pacientes deben ser capaces de autocontrolar los aspectos cotidianos de su enfermedad, que incluye el automonitoreo de la glucosa y las cetonas.
- Los pacientes deberán ser informados, mediante una sesión informativa exclusiva, sobre el riesgo de CAD, cómo reconocer los factores de riesgo y los signos o

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- síntomas de CAD, cómo y cuándo monitorear los niveles de cetonas, y qué medidas adoptar cuando se elevan los niveles de cetonas.
- Se recomienda corregir la volemia antes de iniciar tratamiento con sotagliflozina en pacientes con esta enfermedad.

La sotagliflozina solo debe administrarse como complemento de la insulina. Al iniciar el tratamiento con sotagliflozina, se recomienda disminuir la insulina en bolo de la primera comida en un 20 % para reducir el riesgo de hipoglucemia. Las dosis en bolo posteriores deben ajustarse de forma individual según los resultados de glucemia. No se recomienda disminuir la insulina basal al comenzar con sotagliflozina. Posteriormente, la insulina basal debe ajustarse en función de los resultados de glucemia. Cuando sea necesaria, la reducción de la dosis de insulina deberá hacerse con cuidado para evitar la cetosis y la CAD.

Monitoreo de cetonas durante el tratamiento:

Durante las primeras una a dos semanas de tratamiento con sotagliflozina, las cetonas deberán monitorearse en forma periódica. Después de iniciar la terapia, la frecuencia de los análisis de niveles de cetonas (sea en sangre o en orina) deberá individualizarse, según el estilo de vida o los factores de riesgo del paciente.

Los pacientes deberán ser informados sobre cuáles medidas adoptar si los niveles de cetonas aumentan. Las medidas recomendadas se indican en la Tabla 1. La medición de los niveles de cetonas es preferible en sangre que en orina.

Tabla 1: Medidas que deben adoptarse en caso de aumento de los niveles de cetonas

Etapa clínica	Cetonas en la sangre (beta-hidroxibutirato)	Cetonas en la orina	Acciones
Cetonemia o cetonuria	De 0,6 a 1,5 mmol/L	Indicios o muy pocas +	Es probable que el paciente necesite inyectarse más insulina de acción rápida y beber agua. Se deberán ingerir carbohidratos extra si los niveles de glucosa son normales o bajos. Los niveles de cetonas deberán medirse nuevamente luego de dos horas. Los niveles de glucosa se deben medir con frecuencia para evitar episodios de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			hiperglucemia o hipoglucemia. El paciente deberá solicitar asesoramiento médico inmediato y dejar de tomar sotagliflozina si los niveles persisten y se presentan síntomas.
Inminencia de CAD	>1,5 a 3,0 mmol/L	Moderadas ++	El paciente deberá solicitar asesoramiento médico inmediato y dejar de tomar sotagliflozina. Es probable que el paciente necesite inyectarse más insulina de acción rápida y beber agua. Se deberán ingerir carbohidratos extra si los niveles de glucosa son normales o bajos. Los niveles de cetonas deberán medirse nuevamente luego de dos horas. Los niveles de glucosa se deben medir con frecuencia para evitar episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.
Probabilidad de CAD	>3,0 mmol/L	De muchas a excesivas +++ / ++++	El paciente deberá dirigirse sin demora a un departamento de emergencias y dejar de tomar sotagliflozina. Es probable que el paciente necesite inyectarse más insulina de acción rápida y beber agua. Se deberán ingerir carbohidratos extra si los niveles de glucosa son normales o bajos.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de comenzar con sotagliflozina y periódicamente de allí en adelante.

No se recomienda iniciar tratamiento con sotagliflozina cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) sea menor de 60 mL/min/1,73 m², y se deberá interrumpir si la TFGe se mantiene por abajo de 45 mL/min/1,73 m².

No se deberá usar sotagliflozina en pacientes con deficiencia renal grave, con nefropatía en etapa terminal (end stage renal disease, ESRD) o sujetos a diálisis, ya que esta no se ha estudiado en dichos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sotagliflozina no se recomienda en pacientes con deficiencia hepática moderada y grave.

Adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad.

En pacientes de 65 años o más, se deberá tener en cuenta la función renal y el aumento del riesgo por disminución de la volemia. Debido a la limitada experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o más, no se recomienda el inicio de la terapia con sotagliflozina.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de sotagliflozina en niños y adolescentes aún no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Método de administración

Zynquista debe tomarse por vía oral una vez al día antes de la primera comida del día.

Si se omite una dosis, se la debe tomar tan pronto como el paciente recuerde la dosis omitida. No se debe tomar una doble dosis el mismo día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003807 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191086408
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191086408

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica puesto que:

No allega la evidencia clínica solicitada y reconoce que no existe evidencia de disminución de complicaciones crónicas de la diabetes y argumenta que la disminución de la hemoglobina glicosilada tiene el potencial de disminuir las complicaciones clínicas de la diabetes pero esto no ha sido demostrado. El interesado también reconoce que incrementa el riesgo de cetoacidosis diabética y señala que el riesgo puede ser minimizado con un plan de mitigación de riesgos. Si bien la adición Sotagliflozina a los pacientes diabéticos tipo I en el estudio disminuyó los episodios de hipoglicemia severa, estos episodios también se pueden disminuir con un plan de mitigación del riesgo sin necesidad del medicamento.

Explica que el criterio de inclusión de HbA1c mayor de 7 se utilizó en el tamizaje inicial, en la primera fase se realizó un ajuste de requerimientos de insulina, de manera que cuando se inicia la segunda fase del tratamiento un 20 % de los pacientes habían alcanzado cifras de HbA1c menor de 7 sin necesidad de medicamento adicional. Para la Sala no es claro por qué no se excluyeron estos pacientes en la segunda fase del estudio. Queda la inquietud del impacto de haber mantenido estos pacientes en el estudio.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No presenta el análisis estratificado con base en la cantidad de insulina administrada y se limita a informar que la administración de esta fue igual en los dos grupos. Queda la inquietud del posible impacto que puedan tener diferentes dosis de insulina administrada en los desenlaces evaluados.

En relación con el impacto en calidad de vida, la información allegada por el interesado corresponde a una evaluación de satisfacción de los pacientes con los tratamientos y a entrevistas realizadas a un número reducido de pacientes del estudio lo cual no permite una evaluación adecuada del impacto en calidad de vida. No le queda claro a la Sala por qué no utilizaron un instrumento de evaluación de calidad de vida en pacientes diabéticos.

En conclusión, si bien el medicamento puede tener efecto favorable en algunas variables de desenlaces también es cierto que tiene efectos desfavorables en otras variables y se desconocen sus efectos a largo plazo y en calidad de vida. En estas condiciones la sala considera que el balance beneficio riesgo no es favorable y el medicamento debe continuar en investigación.

3.1.1.2 UPTRAVI® TABLETAS RECUBIERTAS DE 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg y 1600 µg

Expediente : 20163320
Radicado : 20191093027
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de Selexipag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

UPTRAVI® está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia.

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP que incluye HAP idiopática y heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo, e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 últimos meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Hipotensión

UPTRAVI® presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes pudieran verse afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Hipertiroidismo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con UPTRAVI®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea como sea indicado clínicamente en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclinas) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra UPTRAVI® a pacientes con HAP, debe valorarse una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento con UPTRAVI®.

Inhibidores moderados de CYP2C8

La administración concomitante de selexipag con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) puede aumentar la exposición a selexipag y a su metabolito activo principal. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se interrumpe.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® debe administrarse con precaución en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica en relación con el tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no debe administrarse UPTRAVI® en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar UPTRAVI® una vez al día.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo de fase III controlado con placebo a largo plazo en 1156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76.4 semanas (mediana 70.7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71.2 semanas (mediana 63.7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4.2 años.

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas obtenidas a partir del estudio clínico. En cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (= 1/10)	Frecuentes (= 1/100 hasta ? 1/10)	Poco frecuentes (= 1/1000 hasta ? 1/100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos endocrinos		Anemia Disminución de la hemoglobina Hipertiroidismo Disminución de la tirotrópina (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales	Nasofaringitis (de origen no infeccioso) Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Congestión nasal Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades* Dolor		

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	Ajuste de la dosis		Mantenimiento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7.5 % de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2.3 % en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0.5 % en el grupo con placebo. En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0.34 y -0.02 g/dL en el grupo de selexipag frente a entre -0.05 y 0.25 g/dL en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dL en el 8.6 % de los pacientes tratados con selexipag y en el 5.0 % de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1.6 % de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo. Se observó una reducción (hasta -0.3 MU/L respecto a la mediana inicial de 2.5 MU/L) en la mediana para la tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11.3 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8.8 % en el grupo de placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas. Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

Inhibidores de CYP2C8

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de UPTRAVI® con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) está contraindicada.

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se debe considerar un ajuste de la dosis de UPTRAVI® cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se interrumpe. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores moderados de CYP2C8.

Inductores de CYP2C8

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con UPTRAVI®. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta que la mayor parte

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).

Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis de 1600 µg de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1-hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R-warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis pueden presentarse reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI® (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta debe reducirse al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI®, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma individual hasta una dosis máxima de 1600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada deba tomarse en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar UPTRAVI® a una dosis inferior y a continuación ajustar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con UPTRAVI® en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con UPTRAVI®, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se debe administrar UPTRAVI® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI® debe ser de 200 microgramos una vez al día, y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$); el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica (< 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de UPTRAVI® en niños entre 0 y menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selezipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar UPTRAVI® junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar las tabletas; estas se deben ingerir con agua.

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar UPTRAVI® durante el periodo de ajuste de la dosis.

Condición de venta: 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

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191093027
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191093027
- Guía para el ajuste de la dosis allegada mediante radicado No. 20191093027

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica es la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7:

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 600mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 800mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1000mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1200mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1400mcg de Selexipag
- Cada Tableta Recubierta contiene 1600mcg de Selexipag

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la Hipertensión arterial Pulmonar (HAP, Grupo 1 de clasificación de la OMS) en pacientes adultos que se encuentra en Clase Funcional II y III (Clasificación de la OMS) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- Cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 últimos meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Arritmias graves.
- Acontecimientos cerebrovasculares (p. ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- Defectos valvulares congénitos o adquiridos, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Hipotensión

UPTRAVI® presenta propiedades vasodilatadoras que pueden provocar una disminución de la presión arterial. Antes de prescribir UPTRAVI®, el médico debe considerar con detenimiento la posibilidad de que los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes pudieran verse afectados negativamente por los efectos vasodilatadores (p. ej., los pacientes en tratamiento con antihipertensivos o con hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Hipertiroidismo

Se han observado casos de hipertiroidismo durante el tratamiento con UPTRAVI®. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea como sea indicado clínicamente en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado al tratamiento con vasodilatadores (principalmente con las prostaciclinas) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra UPTRAVI® a pacientes con HAP, debe valorarse una posible enfermedad pulmonar venooclusiva. En caso de que se confirme, se debe suspender el tratamiento con UPTRAVI®.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores moderados de CYP2C8

La administración concomitante de selexipag con inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) puede aumentar la exposición a selexipag y a su metabolito activo principal. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se interrumpe.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI[®] debe administrarse con precaución en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia clínica en relación con el tratamiento con selexipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no debe administrarse UPTRAVI[®] en estos pacientes. La exposición a selexipag y su metabolito activo resulta aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, se debe administrar UPTRAVI[®] una vez al día.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI[®] en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se debe administrar UPTRAVI[®] a estos pacientes.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de selexipag se ha evaluado en un ensayo de fase III controlado con placebo a largo plazo en 1156 pacientes con HAP sintomática. La duración media del tratamiento fue de 76.4 semanas (mediana 70.7 semanas) en los pacientes en tratamiento con selexipag frente a 71.2 semanas (mediana 63.7 semanas) en los pacientes con placebo. La exposición a selexipag fue de hasta 4.2 años.

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas obtenidas a partir del estudio clínico. En cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (= 1/10)	Frecuentes (= 1/100 hasta ? 1/10)	Poco frecuentes (= 1/1000 hasta ? 1/100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos endocrinos		Anemia Disminución de la hemoglobina Hipertiroidismo Disminución de la tirotropina (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales	Nasofaringitis (de origen no infeccioso) Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Congestión nasal Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*	Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de mantenimiento

Las reacciones adversas relacionadas con el mecanismo de acción de selexipag se han observado con frecuencia, en particular durante la fase de ajuste individualizado de la dosis, y se enumeran en la siguiente tabla:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la prostaciclina	Ajuste de la dosis		Mantenimiento	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Cefalea	64%	28%	40%	20%
Diarrea	36%	12%	30%	13%
Náuseas	29%	13%	20%	10%
Dolor mandibular	26%	4%	21%	4%
Mialgia	15%	5%	9%	3%
Dolor en las extremidades	14%	5%	13%	6%
Vómitos	14%	4%	8%	6%
Rubefacción	11%	4%	10%	3%
Artralgia	7%	5%	9%	5%

Estos efectos suelen ser transitorios o controlables mediante tratamiento sintomático. El 7.5 % de los pacientes en tratamiento con selexipag abandonaron el tratamiento a causa de estas reacciones adversas. La tasa aproximada de reacciones adversas que resultaron ser graves fue del 2.3 % en el grupo de tratamiento con selexipag y del 0.5 % en el grupo con placebo. En la práctica clínica, se ha observado que los acontecimientos gastrointestinales responden al tratamiento con medicamentos antidiarreicos, antieméticos y antinauseosos y/o medicamentos para los trastornos gastrointestinales funcionales. Los acontecimientos relacionados con dolor se han tratado con frecuencia con medicamentos analgésicos (como paracetamol).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de la hemoglobina

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, la media de los cambios absolutos en la hemoglobina en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -0.34 y -0.02 g/dL en el grupo de selexipag frente a entre -0.05 y 0.25 g/dL en el grupo de placebo. Se observó una disminución en la concentración de hemoglobina respecto al nivel inicial hasta niveles inferiores a 10 g/dL en el 8.6 % de los pacientes tratados con selexipag y en el 5.0 % de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de la función tiroidea

En un estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó hipertiroidismo en el 1.6 % de los pacientes en el grupo de selexipag, frente a ningún caso en el grupo de placebo. Se observó una reducción (hasta -0.3 MU/L respecto a la mediana inicial de 2.5 MU/L) en la mediana para la tirotropina (TSH, por sus siglas en inglés) en la mayoría de las visitas realizadas en los pacientes incluidos en el grupo de selexipag. En el grupo de placebo se observó un cambio mínimo en los valores medianos. No se observaron cambios en la triyodotironina (T3) o la tiroxina (T4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se observó un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca media de 3-4 lpm a las 2-4 horas tras la administración de una dosis. Las exploraciones mediante electrocardiograma realizadas mostraron taquicardia sinusal en el 11.3 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 8.8 % en el grupo de placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 farmacovigilancia.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Selexipag se hidroliza para dar lugar a su metabolito activo mediante carboxilesterasas. Tanto selexipag como su metabolito activo están sujetos al metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4. La glucuronidación del metabolito activo es catalizada por UGT1A3 y UGT2B7. Selexipag y su metabolito activo son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3. Selexipag es un sustrato débil de la bomba de extrusión P-gp. El metabolito activo es un sustrato débil de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

La farmacocinética de selexipag y su metabolito activo no se ve afectada por la warfarina.

Inhibidores de CYP2C8

En presencia de gemfibrozilo 600 mg, un inhibidor potente de CYP2C8, administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó 2 veces de forma aproximada, mientras que la exposición al metabolito activo, el mayor contribuyente a la eficacia, aumentó 11 veces de forma aproximada. La administración concomitante de UPTRAVI® con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) está contraindicada.

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados de CYP2C8 (p. ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se debe considerar un ajuste de la dosis de UPTRAVI® cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se interrumpe. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores moderados de CYP2C8.

Inductores de CYP2C8

En presencia de rifampicina 600 mg, un inductor de CYP2C8 (y enzimas UGT), administrado una vez al día, la exposición a selexipag no se modificó, mientras

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que la exposición al metabolito activo se redujo a la mitad. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra con inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína).

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma concomitante con UPTRAVI®. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (un inhibidor potente de CYP3A4) administrado dos veces al día, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en cuenta la potencia 37 veces mayor del metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante. No se prevé un efecto de los inductores de CYP3A4 sobre la farmacocinética del metabolito activo, ya que un inhibidor potente de CYP3A4 no afecta a su farmacocinética, lo que indica que la vía de CYP3A4 no resulta importante en la eliminación del metabolito activo.

Tratamientos específicos de la HAP

En el ensayo de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, el tratamiento con selexipag en combinación con un ARE y un inhibidor de la PDE-5 dio lugar a una disminución del 30 % en la exposición al metabolito activo.

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

En presencia de lopinavir/ritonavir 400/100 mg, administrado dos veces al día, un inhibidor potente de OATP (OATP1B1 y OATP1B3) y de P-gp, la exposición a selexipag aumentó hasta aproximadamente doblarse, mientras que la exposición al metabolito activo de selexipag no se modificó. Teniendo en

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuenta que la mayor parte del efecto farmacológico se debe al metabolito activo, este efecto no resulta clínicamente relevante.

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

Selexipag y su metabolito activo no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 y las proteínas transportadoras a concentraciones clínicamente relevantes.

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

Selexipag es un inhibidor de la agregación plaquetaria in vitro. En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, no se detectó un aumento del riesgo de hemorragia con selexipag en comparación con el placebo, incluyendo los casos en que selexipag se administró junto con anticoagulantes (como la heparina o anticoagulantes de tipo cumarina) o inhibidores de la agregación plaquetaria. En un estudio realizado en sujetos sanos, selexipag (400 microgramos dos veces al día) no alteró la exposición a S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o R-warfarina (sustrato de CYP3A4) tras la administración de una única dosis de 20 mg de warfarina. Selexipag no alteró el efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).

Midazolam

En el estado estacionario tras alcanzar la dosis de 1600 µg de selexipag dos veces al día, no se observaron cambios clínicamente relevantes sobre la exposición a midazolam, sustrato sensible de CYP3A4 en el intestino y el hígado, o a su metabolito, 1-hidroximidazolam. La administración concomitante de selexipag con sustratos del CYP3A4 no requiere ajuste de dosis.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado estudios específicos de interacción con los anticonceptivos hormonales. Teniendo en cuenta que selexipag no afecta a la exposición a los sustratos del CYP3A4, midazolam y R-warfarina, o al sustrato de CYP2C9, S-

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



warfarina, no se prevé una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada).

La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana. Al inicio del tratamiento y en cada fase de aumento progresivo de la dosis, se recomienda la administración de la primera dosis por la noche. Durante el ajuste de la dosis pueden presentarse reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI® (como cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción). Estas suelen ser transitorias o controlables con un tratamiento sintomático. Sin embargo, si un paciente alcanza una dosis que no puede tolerar, esta debe reducirse al nivel de dosis previo.

En los pacientes en que el aumento progresivo de la dosis se vea limitado por razones ajenas a las reacciones adversas que reflejan el mecanismo de acción de UPTRAVI®, se puede considerar un segundo intento para continuar con el aumento progresivo de la dosis hasta la dosis más alta tolerada de forma

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



individual hasta una dosis máxima de 1600 microgramos administrados dos veces al día.

Dosis de mantenimiento individualizada

Se debe mantener la dosis más alta tolerada alcanzada durante el ajuste de la dosis. Si con el tiempo el tratamiento se tolera peor a una dosis determinada, se debe considerar el tratamiento sintomático y/o la reducción de la dosis hasta el nivel inmediatamente inferior.

Interrupciones y suspensiones

En caso de olvidar tomar una dosis, esta se debe tomar lo antes posible. La dosis olvidada no se debe tomar en caso de que la siguiente dosis programada deba tomarse en las siguientes 6 horas aproximadamente.

En caso de interrumpir el tratamiento durante 3 o más días, se debe volver a tomar UPTRAVI® a una dosis inferior y a continuación ajustar la dosis.

Se dispone de escasa experiencia sobre la suspensión brusca del tratamiento con UPTRAVI® en pacientes con HAP. No se han observado casos de rebote agudo.

Sin embargo, si se toma la decisión de retirar el tratamiento con UPTRAVI®, se debe hacer de forma gradual a la vez que se introduce un tratamiento alternativo.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se debe administrar UPTRAVI® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial de UPTRAVI® debe ser de 200

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



microgramos una vez al día, y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selexipag que no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se requiere modificar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 mL/min/1.73 m²); el ajuste de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica (< 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de UPTRAVI® en niños entre 0 y menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda la administración de selexipag en la población pediátrica. Los estudios realizados en animales mostraron un mayor riesgo de intususcepción, aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas se deben administrar por vía oral por la mañana y por la noche. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda tomar UPTRAVI® junto con las comidas y, al inicio de cada fase de aumento progresivo de la dosis, tomar la primera dosis aumentada por la noche.

No se deben partir, triturar ni masticar las tabletas; estas se deben ingerir con agua.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se indicará a los pacientes con mala visión o invidentes que soliciten ayuda de otra persona para tomar UPTRAVI® durante el periodo de ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N60

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse únicamente a la presente indicación y presentarlo junto con el registro.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Selexipag es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

**3.1.1.3 SEGLUROMET® 2.5 mg/1000 mg
 SEGLUROMET® 7.5 mg/1000 mg**

Expediente : 20163291

Radicado : 20191092500

Fecha : 17/05/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 2.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina

Cada Tableta recubierta contiene 7.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Segluromet® (ertugliflozina y clorhidrato de metformina) está indicada como adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando es adecuado el tratamiento con ertugliflozina y metformina.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad severa a Segluromet®, ertugliflozina, o clorhidrato de metformina.

Insuficiencia renal severa (eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m²), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, end-stage renal disease), o pacientes en diálisis

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda Segluromet® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Acidosis Láctica

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica en pacientes que estaban recibiendo metformina, un componente de Segluromet®, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria, o incremento en la somnolencia; sin embargo, han ocurrido hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes con acidosis severa. La acidosis láctica asociada con metformina se caracterizó por elevación en las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/L), acidosis de brecha aniónica (anión gap acidosis en inglés) (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), y aumento de la relación lactato: piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente >5 mcg/mL. La metformina disminuye la captación hepática de lactato incrementando los niveles sanguíneos de lactato que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, deberán instituirse rápidamente medidas de apoyo general en un ambiente hospitalario, junto con la suspensión inmediata de Segluromet®. En pacientes tratados con Segluromet® con

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis pronta para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada (el clorhidrato de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/minuto bajo buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis ha resultado frecuentemente en la reversión de síntomas y en la recuperación.

A continuación, se proporciona información acerca de factores de riesgo conocidos y posibles para acidosis láctica asociada a metformina:

Insuficiencia Renal: Los casos de acidosis láctica asociada a metformina posteriores a la comercialización ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina es excretada considerablemente por el riñón.

Interacciones Farmacológicas: El uso concomitante de Segluromet® con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, que resultan en un cambio hemodinámico significativo, que interfieren con el equilibrio ácido-básico, o que incrementan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, considere un monitoreo frecuente de los pacientes.

Edad de 65 años o más: El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina incrementa con la edad del paciente ya que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca, que pacientes más jóvenes. Monitoree la función renal más frecuentemente en pacientes de mayor edad.

Estudios Radiológicos con Contraste: La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha llevado a una disminución aguda en la función renal y la ocurrencia de acidosis láctica. Suspenda Segluromet® al momento de, o antes de, un procedimiento de imagen con contraste yodado en pacientes con una eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que les será administrado de manera intraarterial un contraste yodado. Evalúe de nuevo la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie Segluromet® si la función renal está estable.

Cirugía y Otros Procedimientos: La suspensión de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión, e insuficiencia renal. Se debe suspender

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Segluromet® de manera temporal mientras los pacientes tengan una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Estados Hipóxicos: Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina ocurrieron en el escenario de una insuficiencia cardiaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañó de hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (choque), infarto agudo de miocardio, sepsis, y otras condiciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia pre-renal. Cuando tales eventos ocurran, suspenda Segluromet®.

Ingesta Excesiva de Alcohol: El alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Segluromet®.

Insuficiencia Hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro en la depuración de lactato que resulta en niveles sanguíneos de lactato más altos. No se recomienda Segluromet® en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Segluromet®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥65 años), o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar Segluromet®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SLGT2, por sus siglas en inglés sodium glucose co-transporter-2) y se han reportado casos en estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de Segluromet®. Segluromet® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Segluromet® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Segluromet®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar general, y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugerían deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática), y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Segluromet®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Segluromet® considere el monitoreo de cetoacidosis y la suspensión temporal de Segluromet® en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Segluromet® y después de forma periódica (al menos anualmente). Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m²

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Ertugliflozina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos



de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Segluromet®.

Metformina

Bajo circunstancias usuales de uso, no ocurre hipoglucemia en los pacientes que reciben metformina sola, un componente de Segluromet®, pero pudiera ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Pacientes de edad avanzada, debilitados o mal alimentados y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada y en personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada.

Niveles de Vitamina B12

En estudios clínicos controlados de metformina (un componente de Segluromet®) de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo de factor intrínseco-B12, se asocia, sin embargo, muy rara vez con anemia y parece ser rápidamente reversible con la suspensión de metformina o la suplementación de vitamina B12. Se aconseja la medición de parámetros hematológicos en una base anual en pacientes bajo tratamiento con Segluromet® y cualquier anomalía aparente debe ser investigada y manejada apropiadamente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuadas de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestos para desarrollar niveles de vitamina B12 subnormales. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B12 sérica en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos

Ertugliflozina y Metformina

La seguridad de ertugliflozina y metformina administradas de forma concomitante ha sido evaluada en 1,083 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en un conjunto de dos estudios controlados con placebo: como terapia de adición de ertugliflozina a metformina y como terapia de adición de ertugliflozina a sitagliptina y metformina. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos dos estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el conjunto de estos dos estudios controlados con placebo que incluyeron metformina, con relación a los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

Ertugliflozina

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. La ertugliflozina se utilizó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a ertugliflozina con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs, por las siglas adverse drug reactions) incluidas en la Tabla 1 se presentan por Clase de Órganos y Sistemas (SOC, por las siglas System Organ Class).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Ertugliflozina

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa por Clase de Órganos y Sistema Corporal	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	N = 519	N = 510	N = 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones [†]	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción [‡]	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed [§]	1.3	1.0	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de ertugliflozina (N=252), 15 mg de ertugliflozina (N=245).

[†] Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

[‡] Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

[§] Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (por ejemplo deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión, e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina en

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0%, y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con ertugliflozina y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador

Deterioro de la Función Renal

El uso de ertugliflozina se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con ertugliflozina

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida, y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Agrupación de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas Versus Glimepirida		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
		Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas		
		Ertugliflozina	Ertugliflozina	Placebo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		5 mg	15 mg	
		N = 158	N = 155	N = 154
Basal	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
		N = 153	N = 149	N = 145
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
		N = 136	N = 127	N = 125
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
		N = 120	N = 106	N = 115
Cambio a la Semana 52*	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
		N = 120	N = 106	N = 115
Post- tratamiento (Cambio a la Semana 54)*	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

* Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52, y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con la función renal (por ejemplo, daño renal agudo, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia severa se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Segluromet® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Severa† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N =156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	4 (2.6) 0 (0.0)	4 (2.6) 2 (1.3)	1 (0.7) 0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	15 (7.2) 1 (0.5)	16 (7.8) 0 (0.0)	9 (4.3) 1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina (52 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 448)	Ertugliflozina 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	25 (5.6) 1 (0.2)	36 (8.2) 1 (0.2)	119 (27.2) 10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 250)	Ertugliflozina 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)] Severa [N (%)]	14 (5.6) 0 (0.0)	13 (5.2) 1 (0.4)	9 (3.6) 0 (0.0)	13 (5.3) 0 (0.0)	22 (9.0) 1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	7 (4.5) 1 (0.6)	3 (2.0) 0 (0.0)	5 (3.3) 1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)] Severa [N (%)]			1 (1.0) 0 (0.0)	6 (6.1) 0 (0.0)	3 (3.1) 2 (2.1)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En combinación con Insulina y/o un Secretágo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 148)	Ertugliflozina 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Severa [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor de o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia severa: asistencia requerida, pérdida de conocimiento, o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en 9.1%, 12.2%, y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones ocurrieron de forma más común en hombres no circuncidados. En varones, ocurrieron discontinuaciones debidas a infecciones micóticas genitales en 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Metformina

Las reacciones adversas establecidas más comunes (incidencia de 5% o mayor) debidas al inicio del tratamiento con metformina son diarrea, náusea, vómito, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia, y cefalea.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B12, que puede resultar muy rara vez en deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de Laboratorio

Ertugliflozina

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con ertugliflozina. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ertugliflozina se coadministró con metformina, sitagliptina, simvastatina, o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de ertugliflozina.

Interacciones Farmacológicas con Clorhidrato de Metformina

Inhibidores de Anhidrasa Carbónica

El topiramato u otros inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución en el bicarbonato sérico e inducen acidosis metabólica hiperclorémica, de no brecha aniónica (non-anion gap, por sus siglas en inglés). El uso concomitante de estos fármacos con Segluromet® puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere el monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que Reducen la Depuración de Metformina

Los fármacos que son eliminados mediante secreción tubular renal (p. ej., fármacos catiónicos como cimetidina), tienen el potencial para interactuar con metformina, al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes, y pueden incrementar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Segluromet®.

Fármacos que Afectan el Control Glucémico

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen tiacidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio, e isoniácida. Cuando tales fármacos son administrados a un paciente que recibe Segluromet®, el paciente debe ser observado de cerca para mantener un control glucémico adecuado.

Gliburida

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en cambio alguno en la farmacocinética o en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el área bajo la curva (AUC) y la concentración pico (C_{máx}) de gliburida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos hicieron que la significancia clínica de esta interacción fuera incierta.

Furosemida

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida incrementó la C_{máx} plasmática y sanguínea de metformina en 22% y el AUC sanguínea en 15%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{máx} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de furosemida. No existe información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida con la coadministración crónica.

Nifedipina

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la C_{máx} y el AUC plasmáticos de metformina 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T_{máx} y la vida media permanecieron sin cambios. Parece que la nifedipina mejora la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que son eliminados mediante secreción tubular renal tienen teóricamente el potencial de interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina ha sido observada en voluntarios sanos normales tanto en estudios de interacción farmacológica de metformina-cimetidina de dosis única y múltiple, con un aumento del 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y sangre total y un aumento del 40% en el AUC plasmática y en sangre total de metformina. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el

Acta No. 11 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto en la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de Segluromet®, y/o el fármaco de interferencia en pacientes que tomen medicamentos catiónicos que son secretados a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Otros

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se encuentra ligada de forma despreciable a las proteínas plasmáticas y por esto, tiene menor probabilidad de interactuar con fármacos altamente ligados a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que están extensamente ligadas a proteínas séricas.

Ertugliflozina - Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: General

Individualizar la dosis de inicio de Segluromet® (ertugliflozina y clorhidrato de metformina) con base en el régimen actual del paciente:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con metformina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan 2.5 mg de ertugliflozina, con una dosis diaria total similar de metformina.

En pacientes con ertugliflozina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan 500 mg de metformina, con una dosis diaria total similar de ertugliflozina.

En pacientes ya tratados con ertugliflozina y metformina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan la misma dosis diaria total de ertugliflozina y una dosis diaria similar de metformina.

Tomar Segluromet® dos veces al día con las comidas, con escalamiento gradual de la dosis para aquellos que inician con metformina, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.

En pacientes con depleción de volumen no tratados previamente con ertugliflozina, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Segluromet®

La dosis puede ajustarse con base en la efectividad y la tolerabilidad mientras que no se exceda la dosis diaria máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozina y 2,000 mg de clorhidrato de metformina.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Segluromet® y de forma periódica después.

Segluromet® está contraindicada en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated glomerular filtration rate) menor a 30 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio de Segluromet® en pacientes con una eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m²

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleren Segluromet® que contiene 2.5 mg de ertugliflozina, titular a Segluromet® que contenga 7.5 mg de ertugliflozina, ya que una dosis diaria de 15 mg de ertugliflozina proporcionó reducciones clínicamente significativas en la HbA1c.

Suspenda el uso de Segluromet® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de 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
- Inserto Version 03 2018 allegado mediante radicado No. 20191092500
- Información para prescribir Version 03 2018 allegado mediante radicado No. 20191092500

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 2.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina

Cada Tableta recubierta contiene 7.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Ertugliflozina y metformina está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2, como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que:

- no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes que tienen adecuado control glucémico bajo tratamiento con la combinación de Ertugliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad severa a Segluromet®, ertugliflozina, o clorhidrato de metformina.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal severa (eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m²), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, end-stage renal disease), o pacientes en diálisis

Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda Segluromet® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Acidosis Láctica

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica en pacientes que estaban recibiendo metformina, un componente de Segluromet®, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria, o incremento en la somnolencia; sin embargo, han ocurrido hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes con acidosis severa. La acidosis láctica asociada con metformina se caracterizó por elevación en las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/L), acidosis de brecha aniónica (anión gap acidosis en inglés) (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), y aumento de la relación lactato: piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente >5 mcg/mL. La metformina disminuye la captación hepática de lactato incrementando los niveles sanguíneos de lactato que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada a metformina, deberán instituirse rápidamente medidas de apoyo general en un ambiente hospitalario, junto con la suspensión inmediata de Segluromet®. En pacientes tratados con Segluromet® con un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda hemodiálisis pronta para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada (el clorhidrato de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/minuto bajo buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis ha resultado frecuentemente en la reversión de síntomas y en la recuperación.

A continuación, se proporciona información acerca de factores de riesgo conocidos y posibles para acidosis láctica asociada a metformina:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Renal: Los casos de acidosis láctica asociada a metformina posteriores a la comercialización ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal porque la metformina es excretada considerablemente por el riñón.

Interacciones Farmacológicas: El uso concomitante de Segluromet® con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, que resultan en un cambio hemodinámico significativo, que interfieren con el equilibrio ácido-básico, o que incrementan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, considere un monitoreo frecuente de los pacientes.

Edad de 65 años o más: El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina incrementa con la edad del paciente ya que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca, que pacientes más jóvenes. Monitoree la función renal más frecuentemente en pacientes de mayor edad.

Estudios Radiológicos con Contraste: La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha llevado a una disminución aguda en la función renal y la ocurrencia de acidosis láctica. Suspenda Segluromet® al momento de, o antes de, un procedimiento de imagen con contraste yodado en pacientes con una eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que les será administrado de manera intraarterial un contraste yodado. Evalúe de nuevo la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie Segluromet® si la función renal está estable.

Cirugía y Otros Procedimientos: La suspensión de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión, e insuficiencia renal. Se debe suspender Segluromet® de manera temporal mientras los pacientes tengan una ingesta restringida de alimentos y líquidos.

Estados Hipóxicos: Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina ocurrieron en el escenario de una insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañó de hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (choque), infarto agudo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de miocardio, sepsis, y otras condiciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia pre-renal. Cuando tales eventos ocurran, suspenda Segluromet®.

Ingesta Excesiva de Alcohol: El alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Segluromet®.

Insuficiencia Hepática: Pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro en la depuración de lactato que resulta en niveles sanguíneos de lactato más altos. No se recomienda Segluromet® en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Segluromet®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥65 años), o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar Segluromet®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SLGT2, por sus siglas en inglés sodium glucose co-transporter-2) y se han reportado casos en estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de Segluromet®. Segluromet® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Segluromet® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Segluromet®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar general, y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugerían deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática), y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Segluromet®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Segluromet® considere el monitoreo de cetoacidosis y la suspensión temporal de Segluromet® en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Segluromet® y después de forma periódica (al menos anualmente). Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m²

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Ertugliflozina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Segluromet®.

Metformina



Bajo circunstancias usuales de uso, no ocurre hipoglucemia en los pacientes que reciben metformina sola, un componente de Segluromet®, pero pudiera ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Pacientes de edad avanzada, debilitados o mal alimentados y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisiaria, o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada y en personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de Segluromet®, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada.

Niveles de Vitamina B12

En estudios clínicos controlados de metformina (un componente de Segluromet®) de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencia con la absorción de B12 a partir del complejo de factor intrínseco-B12, se asocia, sin embargo, muy rara vez con anemia y parece ser rápidamente reversible con la suspensión de metformina o la suplementación de vitamina B12. Se aconseja la medición de parámetros hematológicos en una base anual en pacientes bajo tratamiento con Segluromet® y cualquier anormalidad aparente debe ser investigada y manejada apropiadamente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuadas de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestos para desarrollar niveles de vitamina B12 subnormales. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B12 sérica en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Infecciones del tracto urinario y genital:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

Incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Lo anterior acorde a los estudios.

En los estudios clínicos no se ha establecido evidencia concluyente de disminución del riesgo de eventos vasculares.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ertugliflozina y Metformina

La seguridad de ertugliflozina y metformina administradas de forma concomitante ha sido evaluada en 1,083 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en un conjunto de dos estudios controlados con placebo: como terapia de adición de ertugliflozina a metformina y como terapia de adición de ertugliflozina a sitagliptina y metformina. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos dos estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el conjunto de estos dos estudios controlados con placebo que incluyeron metformina, con relación a los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina.

Ertugliflozina

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. La ertugliflozina se utilizó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a ertugliflozina con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas al fármaco (ADRs, por las siglas adverse drug reactions) incluidas en la Tabla 1 se presentan por Clase de Órganos y Sistemas (SOC, por las siglas System Organ Class).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Ertugliflozina

Reacción Adversa por Clase de Órganos y Sistema Corporal	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	N = 519	N = 510	N = 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.3	1.0	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de ertugliflozina (N=252), 15 mg de ertugliflozina (N=245).

† Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (por ejemplo deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión, e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0%, y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con ertugliflozina y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador

Deterioro de la Función Renal

El uso de ertugliflozina se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anormalidades de la función renal observadas con ertugliflozina

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida, y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

	Agrupación de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas
--	---

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas Versus Glimepirida		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Semana 52		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
		Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52*		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	-2.6	-1.2	0.2
Post-		N = 120	N = 106	N = 115

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento (Cambio a la Semana 54)*	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

* Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52, y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con la función renal (por ejemplo, daño renal agudo, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia severa se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Segluromet® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Severa† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador



Monoterapia (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N =156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	4 (2.6) 0 (0.0)	4 (2.6) 2 (1.3)	1 (0.7) 0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	15 (7.2) 1 (0.5)	16 (7.8) 0 (0.0)	9 (4.3) 1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de Adición Combinada con Metformina (52 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 448)	Ertugliflozina 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	25 (5.6) 1 (0.2)	36 (8.2) 1 (0.2)	119 (27.2) 10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 250)	Ertugliflozina 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)] Severa [N (%)]	14 (5.6) 0 (0.0)	13 (5.2) 1 (0.4)	9 (3.6) 0 (0.0)	13 (5.3) 0 (0.0)	22 (9.0) 1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)] Severa [N (%)]	7 (4.5) 1 (0.6)	3 (2.0) 0 (0.0)	5 (3.3) 1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)] Severa [N (%)]			1 (1.0) 0 (0.0)	6 (6.1) 0 (0.0)	3 (3.1) 2 (2.1)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En combinación con Insulina y/o un Secretágo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 148)	Ertugliflozina 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Severa [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor de o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia severa: asistencia requerida, pérdida de conocimiento, o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en 9.1%, 12.2%, y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones ocurrieron de forma más común en hombres no circuncidados. En varones, ocurrieron discontinuaciones debidas a infecciones micóticas genitales en 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Metformina

Las reacciones adversas establecidas más comunes (incidencia de 5% o mayor) debidas al inicio del tratamiento con metformina son diarrea, náusea, vómito, flatulencia, malestar abdominal, indigestión, astenia, y cefalea.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B12, que puede resultar muy rara vez

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

Pruebas de Laboratorio

Ertugliflozina

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con ertugliflozina. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L]

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ertugliflozina se coadministró con metformina, sitagliptina, simvastatina, o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de ertugliflozina.

Interacciones Farmacológicas con Clorhidrato de Metformina

Inhibidores de Anhidrasa Carbónica

El topiramato u otros inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución en el bicarbonato sérico e inducen acidosis metabólica hiperclorémica, de no brecha aniónica (non-anion gap, por sus siglas en inglés). El uso concomitante de estos fármacos con Segluromet® puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere el monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Fármacos que Reducen la Depuración de Metformina

Los fármacos que son eliminados mediante secreción tubular renal (p. ej., fármacos catiónicos como cimetidina), tienen el potencial para interactuar con metformina, al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes, y pueden incrementar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra una ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Segluromet®.

Fármacos que Afectan el Control Glucémico

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen tiacidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



canales de calcio, e isoniacida. Cuando tales fármacos son administrados a un paciente que recibe Segluomet®, el paciente debe ser observado de cerca para mantener un control glucémico adecuado.

Gliburida

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en cambio alguno en la farmacocinética o en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el área bajo la curva (AUC) y la concentración pico (C_{máx}) de gliburida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos hicieron que la significancia clínica de esta interacción fuera incierta.

Furosemida

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida incrementó la C_{máx} plasmática y sanguínea de metformina en 22% y el AUC sanguínea en 15%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{máx} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin cambio significativo alguno en la depuración renal de furosemida. No existe información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida con la coadministración crónica.

Nifedipina

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la C_{máx} y el AUC plasmáticos de metformina 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El T_{máx} y la vida media permanecieron sin cambios. Parece que la nifedipina mejora la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que son

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eliminados mediante secreción tubular renal tienen teóricamente el potencial de interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina ha sido observada en voluntarios sanos normales tanto en estudios de interacción farmacológica de metformina-cimetidina de dosis única y múltiple, con un aumento del 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y sangre total y un aumento del 40% en el AUC plasmática y en sangre total de metformina. No hubo cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto en la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de Segluromet®, y/o el fármaco de interferencia en pacientes que tomen medicamentos catiónicos que son secretados a través del sistema de secreción tubular renal proximal.

Otros

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina se encuentra ligada de forma despreciable a las proteínas plasmáticas y por esto, tiene menor probabilidad de interactuar con fármacos altamente ligados a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que están extensamente ligadas a proteínas séricas.

Ertugliflozina - Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

**Dosificación y Grupo etario:
General**

Individualizar la dosis de inicio de Segluromet® (ertugliflozina y clorhidrato de metformina) con base en el régimen actual del paciente:

En pacientes con metformina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan 2.5 mg de ertugliflozina, con una dosis diaria total similar de metformina.

En pacientes con ertugliflozina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan 500 mg de metformina, con una dosis diaria total similar de ertugliflozina.

En pacientes ya tratados con ertugliflozina y metformina, cambiar a tabletas de Segluromet® que contengan la misma dosis diaria total de ertugliflozina y una dosis diaria similar de metformina.

Tomar Segluromet® dos veces al día con las comidas, con escalamiento gradual de la dosis para aquellos que inician con metformina, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales debidos a metformina.

En pacientes con depleción de volumen no tratados previamente con ertugliflozina, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Segluromet®

La dosis puede ajustarse con base en la efectividad y la tolerabilidad mientras que no se exceda la dosis diaria máxima recomendada de 15 mg de ertugliflozina y 2,000 mg de clorhidrato de metformina.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Segluromet® y de forma periódica después.

Segluromet® está contraindicada en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated glomerular filtration rate) menor a 30 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio de Segluromet® en pacientes con una eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

Revisada la versión 3 del PGR, se solicita incluir como riesgo potencial pancreatitis y allegarlo junto con la solicitud de registro sanitario.

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

3.1.1.4 IDELALISIB

Expediente : 20163257
Radicado : 20191092126
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Idelalisib

Cada tableta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

1. Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) así:

a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,

b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

No se debe iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.

Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y por citomegalovirus (CMV). Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La duración de la profilaxis posterior al tratamiento se debe basar en el criterio clínico y tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente tales como el tratamiento concomitante con corticosteroides y la neutropenia prolongada

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm³.

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST $\leq$ 3 veces el LSN).

Se debe controlar la ALT, la AST y la bilirrubina total en todos los pacientes cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. Si se observan elevaciones de la ALT y/o la AST de grado 2 ó superior, se deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior.

Diarrea/colitis

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se produjeron casos de colitis grave relacionada con el medicamento, relativamente tarde (meses) con respecto al inicio de la terapia, a veces con agravación rápida, pero se resolvieron en pocas semanas con la interrupción de la dosis del medicamento y tratamiento sintomático adicional (p. ej., medicamentos antiinflamatorios, como budesonida entérica).

La experiencia del tratamiento de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal es muy limitada.

Neumonitis y neumonía organizada

Se han notificado casos de neumonitis y neumonía organizada (algunos con desenlace mortal), con idelalisib. Se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar a los pacientes que presentan acontecimientos pulmonares graves en busca de una causa explicativa. En caso de diagnóstico de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada, se debe iniciar el tratamiento adecuado e interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ o NET, se debe interrumpir inmediatamente la administración de idelalisib y tratar al paciente en consecuencia.

Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

Hepatitis crónica

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Idelalisib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones		



Infecciones (incluidas la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y las infecciones por CMV)*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las transaminasas	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica	Rara	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Aumento de los triglicéridos	Muy frecuente	Frecuente

* Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.

** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

*** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grados 3 y 4, en los grupos tratados con idelalisib en comparación con los grupos de control de los estudios clínicos con idelalisib. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron infecciones del aparato respiratorio y episodios sépticos.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En muchos casos no se identificó el patógeno; no obstante, entre los patógenos identificados, se encontraban patógenos tanto convencionales como oportunistas, incluida la NPJ y el CMV. Casi todos los casos de NPJ, incluidos los casos mortales, se produjeron en ausencia de profilaxis para la NPJ. Se han producido casos de NPJ después de suspender el tratamiento con idelalisib.

Exantema

El exantema fue por lo general leve o moderado y ocasionó la interrupción del tratamiento en el 1,7 % de los sujetos. En los ensayos 312-0116/0117 y 312-0119, se produjo exantema (notificado como dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso y trastorno cutáneo) en el 28,3 % de los sujetos que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y en el 7,7 % de los sujetos que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab). De estos, el 4,9 % de los que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y el 1,0 % de los que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab) presentaron exantema de grado 3, y ningún sujeto sufrió un acontecimiento adverso de grado 4. El exantema se resolvió habitualmente con tratamiento (p. ej., esteroides tópicos y/u orales, difenhidramina) e interrupción de la dosis en los casos graves.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se han producido casos de SSJ y NET cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol y amoxicilina). El SSJ o la NET aparecieron dentro del mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-



563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib Inductores de CYP3A

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC_{inf} de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia.

Inhibidores de CYP3A/P-gp

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la C_{max} y un aumento del 79 % en la AUC_{inf} de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la C_{max} y de alrededor del 440 % en la AUC_{inf} del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la tirosinaquinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
ANTIPSIKÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sildenafil Tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Sildenafil, tadalafilo	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.
	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib.
		Para la disfunción eréctil:
		Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentraciones	No se debe administrar forma concomitante con (oral) o triazolam.
Bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar la de los sedantes/hipnóticos considerarse una reducción de la dosis.

Sustratos de CYP2C8

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



In vitro, idelalisib inhibió e indujo CYP2C8, pero se desconoce si esto se traduce en algún efecto in vivo sobre los sustratos de CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp.

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
150 mg por vía oral, dos veces al día.

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día.

No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Si un paciente omite una dosis de Idelalisib y han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si un paciente omite una

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis y han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de elevación de grado 3 ó 4 de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Una vez que los valores hayan retornado al grado 1 ó inferior (ALT/AST $\leq$ 3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento. Si el problema recurre, se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio en dosis de 100 mg dos veces al día según el criterio del médico

Diarrea/colitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea/colitis de grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada

Exantema

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm^3 . Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥ 500 por mm^3 cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a $<1.500/\text{mm}^3$	RAN 500 a $<1.000/\text{mm}^3$	RAN $<500/\text{mm}^3$
Mantener el tratamiento con Idelalisib.	Mantener el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y, a continuación, se puede reanudar el tratamiento con Idelalisib en dosis de 100 dos veces al día.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Población pediátrica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Idelalisib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Idelalisib se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que deglutan el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni machacar. El comprimido recubierto con película se puede tomar acompañado o no de alimentos.

Condición de venta: 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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado no allegó resumen de acuerdo a los lineamientos establecidos en la guía para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos.

**3.1.1.5 STEGLUJAN® 15 MG / 100 MG
 STEGLUJAN® 5 MG / 100 MG**

Expediente : 20163245
Radicado : 20191091914
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 5 mg de Ertugliflozina y 100 mg de Sitagliptina

Cada Tableta recubierta contiene 15 mg de Ertugliflozina y 100 mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Steglujan® (ertugliflozina y fosfato de sitagliptina) está indicado como adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando es apropiado el tratamiento con ertugliflozina y sitagliptina.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a Steglujan®, ertugliflozina o fosfato de sitagliptina.

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda Steglujan® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética

Pancreatitis

Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no fatal, en pacientes que toman sitagliptina, un componente de Steglujan®. Los pacientes deben ser informados del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de suspender sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el uso de Steglujan® y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglujan® particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar Steglujan®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si así está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y en la vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés, sodium glucose co-transporter 2) y se han reportado casos en

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de Steglujan®. Steglujan® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglujan® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles de sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglujan®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado, y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debido a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglujan®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglujan® considere el monitoreo de la cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglujan® en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglujan® y después de forma periódica. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina, un componente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Steglujan®, en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglujan®.

Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada.

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad severas en pacientes tratados con sitagliptina, un componente de Steglujan®. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, suspenda Steglujan®, valore otras causas potenciales del evento e inicie tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide Ampolloso

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de DPP-4. Informe a los pacientes para que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Steglujan®. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender Steglujan® y se debe considerar una interconsulta al dermatólogo para diagnóstico y tratamiento apropiados.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ertugliflozina y Sitagliptina

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha evaluado la seguridad de la administración concomitante de ertugliflozina y sitagliptina en 990 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres estudios; un estudio factorial de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en comparación con los componentes individuales, un estudio controlado con placebo de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina como terapia de adición a 100 mg de sitagliptina y metformina una vez al día, y un estudio controlado con placebo de terapia inicial con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina una vez al día en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos tres estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No hubo reacciones adversas adicionales identificadas en estos tres estudios que incluyeron sitagliptina, en relación con los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina (ver a continuación).

Ertugliflozina

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. Ertugliflozina se utilizó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos. Estos datos reflejan la exposición de 1, 029 pacientes a ertugliflozina con una exposición promedio de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR, por las siglas en inglés para adverse drug reactions) incluidas en la Tabla 1 se presentan por Clase de Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés, System Organ Class).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Ertugliflozina

Reacción Adversa por Sistemas/Órganos corporales	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	N = 519	N = 510	N = 515
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones micóticas genitales en varones [†]	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción [‡]	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed [§]	1.3	1.0	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de ertugliflozina (N=252), 15 mg de ertugliflozina (N=245).

[†] Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

[‡] Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

[§] Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (p. ej., deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con ertugliflozina y en 0.0% de los pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de ertugliflozina se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada en la línea de base tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con ertugliflozina.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR	N = 472	N = 461	N = 448

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(mL/min/1.73 m ²)	0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
		Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52*		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post- tratamiento (Semana 54)*		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con información a nivel basal, Semana 52, y post- tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con la función renal (por ejemplo, daño renal agudo, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue del 2.5%, 1.3%, y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia severa se definió como un evento consistente con hipoglucemia en donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de



hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglujan® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Severa† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N =156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Severa [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia combinada de adición con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Severa [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con comparador activo con Glimepirida como Terapia combinada de adición con metformina (52 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 448)	Ertugliflozina 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Severa [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 250)	Ertugliflozina 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Severa [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Severa [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Ertugliflozi-na 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozi-na 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Severa [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretágo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 148)	Ertugliflozina 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Severa [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia severa: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en 9.1%, 12.2% y 3.0% de las mujeres tratadas con 5 mg

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en hombres (p.ej., balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en hombres se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Sitagliptina

En estudios clínicos con sitagliptina se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias superiores¹; infección fúngica cutánea¹; influenza²

Trastornos del sistema nervioso: cefalea^{1, 2, 3}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos¹

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal⁴; náusea^{1,4}; vómito^{1,3,4}, diarrea^{1,3,4}, dispepsia³; flatulencia³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: edema periférico¹

Investigaciones: disminución de la glucosa sanguínea⁵

1. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona.
2. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (con o sin metformina).
3. Observado en un estudio factorial de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con metformina.
4. Observado en un análisis de conjunto pre-especificado de cuatro estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia o como terapia de adición combinada con metformina o pioglitazona.
5. Observado en un estudio de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con pioglitazona.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un análisis conjunto de dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina, y el estudio de adición a pioglitazona, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue de 1.2% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y 0.9% en pacientes tratados con placebo. En los estudios de adición a sulfonilurea y de adición a insulina, también se reportó hipoglucemia de manera más común en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con placebo. En el estudio de adición a glimepirida (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 12.2% en los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 1.8% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de adición a insulina (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 15.5% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 7.8% en pacientes tratados con placebo. En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición concurrente de glucosa en sangre, aunque la mayoría (74%) de los reportes de hipoglucemia se acompañaron de una medición de glucosa sanguínea ≤ 70 mg/dL.

Pancreatitis: en un análisis conjunto de 19 estudios clínicos doble ciego, que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de sitagliptina (N=5,429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4,817), la incidencia de eventos no adjudicados de pancreatitis aguda fue de 0.1 por 100 pacientes-años en cada grupo (cuatro pacientes con un evento en 4,708 pacientes-años para sitagliptina y cuatro pacientes con un evento en 3,942 pacientes-años para el control).

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo el intervalo QTc) en pacientes tratados con sitagliptina.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS: El Estudio para Evaluar Desenlaces Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por las siglas en inglés para Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7,332 pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día (o 50 mg una vez al día si el valor basal de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) era ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²), y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos se agregaron a la atención habitual, enfocándose hacia los estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. La población de estudio incluyó un total de 2,004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1,034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas a la diabetes mostró incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con sitagliptina y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue en general similar al de la población general.

En la población de intención de tratar, entre los pacientes que estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0.3% en pacientes tratados con sitagliptina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de malignidad confirmada por adjudicación fue de 3.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en pacientes tratados con sitagliptina.

Experiencia Posterior a la Comercialización:

Sitagliptina

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de sitagliptina como monoterapia y/o en combinación con otros agentes anti-hiperglucémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal; empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que algunas veces requirió diálisis); penfigoide ampollosa; infección de tracto respiratorio superior; estreñimiento; vómito; cefalea; artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda; prurito.

Pruebas de Laboratorio

Ertugliflozina

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con ertugliflozina. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL, y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos (una diferencia de aproximadamente 200 células/microL en glóbulos blancos frente a placebo; valor basal promedio de glóbulos blancos de aproximadamente 6,600 células/microL) debido a un incremento de neutrófilos. Esta observación se notó en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

- Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ertugliflozina se coadministró con metformina, sitagliptina, simvastatina, o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ertugliflozina.

- Interacciones Farmacológicas con Sitagliptina

En estudios de interacciones farmacológicas, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Con base en estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. Con base en los datos in vitro, no se espera que sitagliptina inhiba CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o que induzca al CYP3A4.

Metformina

La coadministración de múltiples dosis dos veces al día de metformina con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Medicamentos Administrados Comúnmente a Pacientes con Diabetes Tipo 2

Se han realizado análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron sitagliptina. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

Digoxina

Hubo un ligero incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y la concentración

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



máxima promedio (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben vigilarse de manera adecuada. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina o de Steglujan®.

Ciclosporina

El AUC y la C_{max} de sitagliptina incrementaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente sustrato inhibidor de la glucoproteína-p. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda ajuste de la dosis de Steglujan® cuando se coadministra con ciclosporina u otros inhibidores de la glucoproteína-p (por ejemplo, ketoconazol).

- Ertugliflozina – Interferencia con Pruebas de Laboratorio Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con la prueba de 1, 5- anhidroglucitol (1, 5-AG)

No se recomienda monitorear el control glucémico con la prueba de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la valoración del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: General

La dosis inicial recomendada de Steglujan® es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran Steglujan®, la dosis se puede aumentar a 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina, una vez al día, si es necesario control glucémico adicional.

Para los pacientes tratados con ertugliflozina que están en proceso de cambio a

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Steglujan®, se puede mantener la dosis de ertugliflozina.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglujan®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglujan® y de forma periódica después.

No se recomienda el inicio de Steglujan® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated glomerular filtration rate) menor a 45 mL/min/1.73 m².

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleran Steglujan® que contiene 5 mg de ertugliflozina, titular a Steglujan® con 15 mg de ertugliflozina, ya que 15 mg proporcionaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c.

Descontinuar Steglujan® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

La coadministración de Steglujan® con insulina o un secretagogo de insulina puede requerir dosis más bajas de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Condición de venta: 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
- Inserto versión 032018
- Información para prescribir versión 032018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 5 mg de Ertugliflozina y 100 mg de Sitagliptina
Cada Tableta recubierta contiene 15 mg de Ertugliflozina y 100 mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Ertugliflozina y sitagliptina está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2, como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que:

- no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes que no toleraron metformina y tienen adecuado control glucémico con la combinación de Ertugliflozina y sitagliptina como tabletas separadas.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a Steglujan®, ertugliflozina o fosfato de sitagliptina.

Insuficiencia renal severa (eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m²), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés, end-stage renal disease), o pacientes en diálisis

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda Steglujan® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética

Pancreatitis

Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no fatal, en pacientes que toman sitagliptina, un componente de Steglujan®. Los pacientes deben ser informados del síntoma

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de suspender sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el uso de Steglujan® y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Hipotensión

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglujan® particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar Steglujan®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si así está indicado. Monitoree signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y en la vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés, sodium glucose co-transporter 2) y se han reportado casos en estudios clínicos con ertugliflozina, un componente de Steglujan®. Steglujan® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglujan® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica severa deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles de sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglujan®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado, y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debido a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglujan®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglujan® considere el monitoreo de la cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglujan® en situaciones clínicas que se sabe que predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglujan® y después de forma periódica. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina provocan hipoglucemia. Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o un secretagogo de insulina. Se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina, un componente de Steglujan®, en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglujan®.

Infecciones Micóticas Genitales

Ertugliflozina, un componente de Steglujan®, incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En los estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada.

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad severas en pacientes tratados con sitagliptina, un

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



componente de Steglujan®. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, suspenda Steglujan®, valore otras causas potenciales del evento e inicie tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide Ampolloso

Se han reportado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la suspensión del inhibidor de DPP-4. Informe a los pacientes para que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Steglujan®. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender Steglujan® y se debe considerar una interconsulta al dermatólogo para diagnóstico y tratamiento apropiados.

Riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Infecciones del tracto urinario y genital:

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

Incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Lo anterior acorde a los estudios.

En los estudios clínicos no se ha establecido evidencia concluyente de disminución del riesgo de eventos vasculares.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ertugliflozina y Sitagliptina

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha evaluado la seguridad de la administración concomitante de ertugliflozina y sitagliptina en 990 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados durante 26 semanas en tres estudios; un estudio factorial de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en comparación con los componentes individuales, un estudio controlado con placebo de 5 mg o 15 mg de ertugliflozina como terapia de adición a 100 mg de sitagliptina y metformina una vez al día, y un estudio controlado con placebo de terapia inicial con 5 mg o 15 mg de ertugliflozina una vez al día en combinación con 100 mg de sitagliptina una vez al día. La incidencia y tipo de reacciones adversas en estos tres estudios fueron similares a las reacciones adversas observadas con ertugliflozina. No hubo reacciones adversas adicionales identificadas en estos tres estudios que incluyeron sitagliptina, en relación con los tres estudios controlados con placebo con ertugliflozina.

Ertugliflozina

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo, de 26 semanas de duración. Ertugliflozina se utilizó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos. Estos datos reflejan la exposición de 1, 029 pacientes a ertugliflozina con una exposición promedio de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de ertugliflozina (N=519), 15 mg de ertugliflozina (N=510), o placebo (N=515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR, por las siglas en inglés para adverse drug reactions) incluidas en la Tabla 1 se presentan por Clase de Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés, System Organ Class).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Ertugliflozina

Reacción Adversa por Sistemas/Órganos corporales	Ertugliflozina 5 mg %	Ertugliflozina 15 mg %	Placebo %
	N = 519	N = 510	N = 515
Infecciones e Infestaciones			

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones micóticas genitales en mujeres*	9.1	12.2	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	3.7	4.2	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.7	2.4	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			
Prurito vulvovaginal	1.0	1.2	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.3	1.0	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de ertugliflozina (N=252), 15 mg de ertugliflozina (N=245).

† Incluye: balanitis por *Cándida*, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de ertugliflozina (N=267), 15 mg de ertugliflozina (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

La ertugliflozina ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (p. ej., deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con ertugliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina y placebo, respectivamente. La ertugliflozina también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con ertugliflozina y en 0.0% de los pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de ertugliflozina se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada en la línea de base tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con ertugliflozina.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Glimepirida
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
		Estudio en Insuficiencia Renal Moderada de 52 Semanas		
		Ertugliflozina 5 mg	Ertugliflozina 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR	46.8	46.9	46.0

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(mL/min/1.73 m ²)			
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52*		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post- tratamiento (Semana 54)*		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con información a nivel basal, Semana 52, y post- tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con la función renal (por ejemplo, daño renal agudo, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con ertugliflozina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue del 2.5%, 1.3%, y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evento independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia severa se definió como un evento consistente con hipoglucemia en donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo la documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglujan® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Severa† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N =156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Severa [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia combinada de adición con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 207)	Ertugliflozina 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Severa [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con comparador activo con Glimepirida como Terapia combinada de adición con metformina	Ertugliflozina 5 mg (N = 448)	Ertugliflozina 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Severa [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 250)	Ertugliflozina 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	Ertugliflozina 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	Ertugliflozina 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Severa [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 156)	Ertugliflozina 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Severa [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	Ertugliflozi-na 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	Ertugliflozi-na 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Severa [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretágo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	Ertugliflozina 5 mg (N = 148)	Ertugliflozina 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Severa [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia severa: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en 9.1%, 12.2% y 3.0% de las mujeres tratadas con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con ertugliflozina y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en hombres (p.ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en 3.7%, 4.2%, y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en hombres se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0.2% y 0% de los pacientes tratados con ertugliflozina y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Sitagliptina

En estudios clínicos con sitagliptina se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias superiores¹; infección fúngica cutánea¹; influenza²

Trastornos del sistema nervioso: cefalea^{1, 2, 3}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos¹



Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal⁴; náusea^{1,4}; vómito^{1,3,4}, diarrea^{1,3,4}, dispepsia³; flatulencia³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: edema periférico¹

Investigaciones: disminución de la glucosa sanguínea⁵

1. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona.
2. Observado en un estudio de sitagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (con o sin metformina).
3. Observado en un estudio factorial de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con metformina.
4. Observado en un análisis de conjunto pre-especificado de cuatro estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia o como terapia de adición combinada con metformina o pioglitazona.
5. Observado en un estudio de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con pioglitazona.

En un análisis conjunto de dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina, y el estudio de adición a pioglitazona, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue de 1.2% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y 0.9% en pacientes tratados con placebo. En los estudios de adición a sulfonilurea y de adición a insulina, también se reportó hipoglucemia de manera más común en pacientes tratados con sitagliptina en comparación con placebo. En el estudio de adición a glimepirida (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 12.2% en los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 1.8% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de adición a insulina (+/- metformina), la incidencia general de hipoglucemia fue de 15.5% en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y de 7.8% en pacientes tratados con placebo. En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición concurrente de glucosa en sangre, aunque la mayoría (74%) de los reportes de hipoglucemia se acompañaron de una medición de glucosa sanguínea ≤ 70 mg/dL.

Pancreatitis: en un análisis conjunto de 19 estudios clínicos doble ciego, que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de sitagliptina (N=5,429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4,817),

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la incidencia de eventos no adjudicados de pancreatitis aguda fue de 0.1 por 100 pacientes-años en cada grupo (cuatro pacientes con un evento en 4,708 pacientes-años para sitagliptina y cuatro pacientes con un evento en 3,942 pacientes-años para el control).

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo el intervalo QTc) en pacientes tratados con sitagliptina.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS: El Estudio para Evaluar Desenlaces Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por las siglas en inglés para Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7,332 pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día (o 50 mg una vez al día si el valor basal de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) era ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²), y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos se agregaron a la atención habitual, enfocándose hacia los estándares regionales para HbA1c y factores de riesgo CV. La población de estudio incluyó un total de 2,004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1,034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas a la diabetes mostró incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue en general similar al de la población general.

En la población de intención de tratar, entre los pacientes que estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 2.7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea a nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0.3% en pacientes tratados con sitagliptina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de malignidad confirmada por adjudicación fue de 3.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en pacientes tratados con sitagliptina.

Experiencia Posterior a la Comercialización:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sitagliptina

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de sitagliptina como monoterapia y/o en combinación con otros agentes anti-hiperglucémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea, y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal; empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que algunas veces requirió diálisis); penfigoide ampolloso; infección de tracto respiratorio superior; estreñimiento; vómito; cefalea; artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda; prurito.

Pruebas de Laboratorio

Ertugliflozina

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con ertugliflozina. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de ertugliflozina y 15 mg de ertugliflozina, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de ertugliflozina, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de ertugliflozina, y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4%, y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de ertugliflozina, 15 mg de ertugliflozina, y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL, y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de ertugliflozina, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de ertugliflozina, y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos (una diferencia de aproximadamente 200 células/microL en glóbulos blancos frente a placebo; valor basal promedio de glóbulos blancos de aproximadamente 6,600 células/microL) debido a un incremento de neutrófilos. Esta observación se notó en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Interacciones:

- Interacciones Farmacológicas con Ertugliflozina

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ertugliflozina se coadministró con metformina, sitagliptina, simvastatina, o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ertugliflozina.

- Interacciones Farmacológicas con Sitagliptina

En estudios de interacciones farmacológicas, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orales. Con base en estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. Con base en los datos in vitro, no se espera que sitagliptina inhiba CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o que induzca al CYP3A4.

Metformina

La coadministración de múltiples dosis dos veces al día de metformina con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Medicamentos Administrados Comúnmente a Pacientes con Diabetes Tipo 2

Se han realizado análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron sitagliptina. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

Digoxina

Hubo un ligero incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y la concentración máxima promedio (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben vigilarse de manera adecuada. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina o de Steglujan®.

Ciclosporina

El AUC y la C_{max} de sitagliptina incrementaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente sustrato inhibidor de la glucoproteína-p. Los cambios observados en

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda ajuste de la dosis de Steglujan® cuando se coadministra con ciclosporina u otros inhibidores de la glucoproteína-p (por ejemplo, ketoconazol).

- Ertugliflozina – Interferencia con Pruebas de Laboratorio
Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contengan un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con la prueba de 1, 5- anhidroglucitol (1, 5-AG)

No se recomienda monitorear el control glucémico con la prueba de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la valoración del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

La dosis inicial recomendada de Steglujan® es de 5 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran Steglujan®, la dosis se puede aumentar a 15 mg de ertugliflozina/100 mg de sitagliptina, una vez al día, si es necesario control glucémico adicional.

Para los pacientes tratados con ertugliflozina que están en proceso de cambio a Steglujan®, se puede mantener la dosis de ertugliflozina.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglujan®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglujan® y de forma periódica después.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se recomienda el inicio de Steglujan® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por las siglas en inglés para estimated glomerular filtration rate) menor a 60 mL/min/1.73 m².

Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

La coadministración de Steglujan® con insulina o un secretagogo de insulina puede requerir dosis más bajas de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

Revisada la versión 3 del PGR de STEGLUJAN, se solicita incluir lo siguiente y presentar junto con la solicitud del registro sanitario:

En riesgos potenciales ideación suicida, depresión y rabdomiolisis

En información faltante incluir el uso en pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva clase II-IV y la seguridad cardiovascular a largo plazo.

Adicionalmente, junto con la solicitud del registro sanitario el interesado debe presentar el inserto y la información para prescribir ajustados al presente concepto.

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

3.1.1.6 VOSEVI®

Expediente : 20154103
Radicado : 20181233319 / 20191089034
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada tableta recubierta contiene:

100mg de Voxilaprevir + 100mg de Velpatasvir + 400mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con medicamentos que son inductores fuertes de la glucoproteína P (gpP) y/o inductores fuertes del citocromo P450 (CYP); p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).

Uso concomitante con rosuvastatina o con dabigatrán etexilato.

Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos.

Precauciones y advertencias:

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro AAD se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Vosevi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Vosevi. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Vosevi.

A todos los pacientes que reciben Vosevi en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Coinfección por los VHC y VHB

No se dispone de datos sobre el uso de Vosevi en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD o después, algunos de ellos mortales. Debe hacerse un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por los VHC y VHB corren riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de CPT). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

Pacientes receptores de trasplante hepático

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Vosevi en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores un trasplante hepático. El tratamiento con Vosevi de conformidad con la posología recomendada, se debe basar en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Uso con inductores moderados de la gpP o de las CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

Uso con inhibidores potentes de PTAOB1

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos que son inhibidores potentes de PTAOB1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar sustancialmente la concentración plasmática de voxilaprevir, cuya seguridad no ha sido establecida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de PTAOB1 con Vosevi.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Vosevi ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el marco de Vosevi y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Vosevi con la tableta combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Vosevi de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Excipientes

Vosevi contiene lactosa; los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Vosevi se basó en los datos de ensayos clínicos de fases 2 y 3, en los que 1543 pacientes recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 o 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 % para los pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas. No hubo pacientes tratados

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas que dejaran de recibir el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); o poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos identificadas con Vosevi

Frecuencia	Reacción adversa a fármaco
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	dolor abdominal, disminución del apetito, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Poco frecuentes	erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes	mialgia
Poco frecuentes	calambres musculares
Exploraciones complementarias de laboratorio:	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca.

Resultados de laboratorio anómalos

Bilirrubina total

En los ensayos de fase 3 se observaron aumentos de la bilirrubina total menores o iguales a $1,5 \times \text{LSN}$ en el 4 % de los pacientes sin cirrosis y en el 10 % de los pacientes con cirrosis compensada, debido a la inhibición de las PTAO1B1 y PTAO1B3 por voxilaprevir. Los niveles totales de bilirrubina disminuyeron tras finalizar el tratamiento con Vosevi.



Interacciones:

Dado que Vosevi contiene sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Vosevi.

Interacciones farmacocinéticas

Posibilidad de que Vosevi afecte a otros medicamentos

Velpatasvir y voxilaprevir son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Vosevi con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Están contraindicados los medicamentos que sean sustratos sensibles de estos transportadores y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocien a acontecimientos graves (ver tabla 2). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gpP) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos PTAO1B1 y PTAO1B3. *In vitro*, se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir principalmente por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y del voxilaprevir principalmente por CYP3A4.

Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi

Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o inductores potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado.

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución



del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

Medicamentos que pueden aumentar la exposición plasmática de Vosevi

La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevir. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Vosevi mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM e inhibidores de CYP. Vosevi se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM y CYP.

Interacciones farmacodinámicas

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Vosevi, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Pacientes tratados con medicamentos que contienen etinil estradiol

El uso concomitante con medicamentos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT), y está contraindicado.

Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 2 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, o con sus componentes (sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir), o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con Vosevi. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 2: Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.
Antagonistas de los receptores de H ₂					
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) ^c Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi Cimetidina ^d Nizatidina ^d Ranitidina ^d (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores de H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Vosevi, a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg en dosis única) ^c Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Inhibidores de la bomba de protones					
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^c	Observados: Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65 , 0,91)	↓ 0,73 (0,67 , 0,79)		Los inhibidores de la bomba de protones pueden administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg.
Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38 , 0,49)	↓ 0,46 (0,41 , 0,52)		
Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d					
(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69 , 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^c	Observados: Sofosbuvir	↔	↔		
Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43 , 0,55)	↓ 0,49 (0,43 , 0,55)		
(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir y sofosbuvir.				Usar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Vosevi, (ver secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				La administración concomitante de Vosevi con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso actuar con precaución, y se recomienda vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
Digoxina (0,25 mg en una sola dosis) ^e + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Observados:</i> Digoxina	↑ 1,88 (1,71 , 2,08)	↑ 1,34 (1,13 , 1,60)		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (75 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 4.3).
	<i>Observados:</i> Dabigatrán	↑ 2,87 (2,61 , 3,15)	↑ 2,61 (2,41 , 2,82)		
Edoxabán (Inhibición de la PTAO1B1)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Edoxabán (metabolito activo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No se recomienda la administración conjunta de Vosevi y edoxabán. Si fuera necesario utilizar un inhibidor directo del factor Xa, pueden considerarse apixabán o rivaroxabán.
Antagonistas de la vitamina K (Se observan cambios de la función hepática durante el tratamiento con Vosevi).	No se ha estudiado la interacción				Se recomienda una vigilancia estrecha de la IIN cuando Vosevi se administra de forma concomitante con todos los antagonistas de la vitamina K.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIÉPILEPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3).
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	<i>Observados:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02 , 1,64)	↑ 1,71 (1,35 , 2,18)		
Voriconazol (Inhibición de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de voriconazol.
Voriconazol (200 mg dos veces al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66 , 2,03)		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (en una sola dosis) (Inhibición de PTAO1B)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir y voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05 , 1,56)	↑ 1,46 (1,17 , 1,83)		
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,1 0 (8,23 , 14,9 8)	↑ 7,91 (6,20 , 10,0 9)		
Rifampicina (varias dosis) (Inducción de la gpP y de las CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19 , 0,29)	↓ 0,28 (0,24 , 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23 , 0,37)	↓ 0,18 (0,15 , 0,22)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23 , 0,31)		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Rifabutina Rifapentina (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rifabutina (ver sección 4.3). No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina (ver sección 4.4).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxilo fumarato (Inhibición de la gpP)	Se ha demostrado que Vosevi aumenta la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{máx}) fue del 40 % aproximadamente durante el tratamiento concomitante con Vosevi y darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Vosevi de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{f, h} (Inducción de las CYP)	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↓ Voxilaprevir				Se desaconseja la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/te nofovir disoproxilo fumarato (ver sección 4.4).
	Observados: Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14 , 1,67)	↔		

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43 , 0,64)	↓ 0,47 (0,39 , 0,57)	↓ 0,43 (0,3 6, 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f	Observados: Rilpivirina	↔	↔	↔	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir. Previsto: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Se espera que la administración concomitante de Vosevi con atazanavir aumente la concentración de voxilaprevir. No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan atazanavir.
	Observados: Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09 , 1,52)	↑ 1,40 (1,25 , 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07 , 1,56)	↑ 1,93 (1,58 , 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65 , 5,35)	↑ 4,31 (3,76 , 4,93)		
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo	Observados: Darunavir	↔	↔	↓ 0.66	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi, de darunavir (potenciado con

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
fumarato (200/300 mg una vez al día) ^k + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)				(0.5 8, 0,74)	ritonavir) ni de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47 , 1,75)	↑ 1,45 (1,35 , 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.70 (0.62 , 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51 , 1,97)	↑ 2,43 (2,15 , 2,75)	↑ 4,00 (3,4 4, 4,65)	
Lopinavir (Inhibición de la PTAO1B)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^l + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{f, h}	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	<i>Observados:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,4 2, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día) ^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gpP/PRCM y la CYP3A)	Observados: Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,1 7, 1,49)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44 , 1,58)	↑ 3,50 (3,0 1, 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68 , 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09 , 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,3 0, 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63 , 2,26)	↑ 2,71 (2,30 , 3,19)	↑ 4,50 (3,6 8, 5,50)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^h	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir Previsto: ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.
	Observados: Dolutegravir	↔	↔	↔	

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rosuvastatina (ver sección 4.3).
Rosuvastatina (10 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de PTAO1B y PRCM)	<i>Observados:</i> Rosuvastatin a	↑ 18,9 (16,2 , 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatina puede administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la de pravastatina 40 mg.
Pravastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de PTAO1B)	<i>Observados:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53 , 2,34)	↑ 2,16 (1,79 , 2,60)		
Otras estatinas (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina ni simvastatina.				No se pueden descartar interacciones con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. No se

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
					recomienda la administración concomitante con Vosevi.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de metadona.
Metadona (tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg al día]) + sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^f	<i>Observados:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00 , 1,69)		
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^f + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^e (Inhibición de la PTAO1B, la gpP o la PRCM)	<i>Observados:</i> Ciclosporina	↔	↔		No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87 , 3,45)	↑ 4,53 (3,26 , 6,30)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^e + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	Ciclosporina	↔	↓ 0.88 (0.78 , 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.56 (1,22 , 2,01)	↑ 2.03 (1,51 , 2,71)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^e + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1 , 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Tacrólimus	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir ni a voxilaprevir. <i>Previsto:</i>				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				
Tacrólimus (5 mg en una sola dosis) ^e + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^f	Observados: Tacrólimus	↓ 0,73 (0,59 , 0,90)	↑ 1,09 (0,84 , 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65 , 1,43)	↑ 1,13 (0,81 , 1,57)		
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Norgestimato/etinil estradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinil estradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f	Observados: Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradiol (ver sección 4.3). Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos no hormonales o anticoncepción con progestina solamente).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
		Etinil estradiol	↔	↔	↔
ESTIMULANTES					
Modafinilo (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. Previsto: ↔ Modafinilo ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con modafinilo (ver sección 4.4).

a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.

b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

c. Límite inferior de ausencia de interacción farmacocinética del 70 %.

d. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.

e. Límites de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- f. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- g. Administrado como efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF- combinación de dosis fijas.
- h. Administrado como sofosbuvir, velpatasvir, combinación de dosis fijas.
- i. Administrado como emtricitabina, rilpiviravina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.
- k. Administrado como emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato, combinación de dosis fijas.
- l. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.
- m. Administrado como elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Vosevi debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de Vosevi es de una tableta administrada por vía oral una vez al día, acompañada de alimento.

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3 (ver sección 5.1)
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

AAD: fármaco antiviral de acción directa

* En ensayos clínicos, pacientes previamente tratados con AAD, fueron expuestos a combinaciones de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir,

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (administrado con sofosbuvir y velpatasvir durante menos de 12 semanas).

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Vosevi y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Vosevi a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Vosevi.

Se debe indicar a los pacientes que, si presentan vómitos en las 4 horas siguientes a la administración, deben tomar otra tableta de Vosevi. Si los vómitos aparecen cuando han pasado más de 4 horas después de la administración, no es necesario tomar más Vosevi.

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Vosevi en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002973 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.1.4, con

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegado mediante radicado No. 20181233319
- Información para prescribir versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegado mediante radicado No. 20181233319

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

3.1.1.7 VYZULTA®

Expediente : 20163006
Radicado : 20191088302
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada mL contiene 0.24mg de Latanoprosteno bunod

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular (IOP) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vyzulta TM (solución oftálmica de latanoprostene bunod), 0,024% puede causar cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios más frecuentemente informados con los análogos de prostaglandinas han sido el aumento de la pigmentación del iris y el tejido periorbital (párpado).

Se espera que la pigmentación aumente mientras se administre la solución oftálmica de latodoprosteno bunod. El cambio de pigmentación se debe a un mayor contenido de melanina en los melanocitos en lugar de a un aumento en el número de melanocitos. Después de la interrupción de Vyzulta, es probable que la pigmentación del iris sea permanente, mientras que la pigmentación del tejido periorbital y los cambios en las pestañas pueden ser reversibles en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que reciben análogos de prostaglandinas, incluido Vyzulta, deben ser informados de la posibilidad de un aumento de la pigmentación, incluidos los cambios permanentes. Se desconocen los efectos a largo plazo del aumento de la pigmentación.

Es posible que el cambio de color del iris no se note durante varios meses o años. Típicamente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y todo el iris o partes del iris se vuelven más pardos. Ni los nevus ni las pecas del iris parecen verse afectados por el tratamiento. Mientras que el tratamiento con Vyzulta TM (solución oftálmica de latanoprostene bunod), se puede concluir con un 0,024% en pacientes que desarrollan una pigmentación del iris notablemente mayor, estos pacientes deben examinarse con regularidad [consulte la Información para el asesoramiento del paciente).

Cambios en las Pestañas

Vyzulta puede cambiar gradualmente las pestañas y el cabello velloso en el ojo tratado. Estos cambios incluyen mayor longitud, grosor y la cantidad de pestañas o pelos. Los cambios en las pestañas son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Inflamación Intraocular

Vyzulta debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis / uveítis) y, en general, no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa, ya que puede exacerbar esta afección.

Edema Macular

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas. Vyzulta debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula de lente posterior rota o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Queratitis bacteriana

Ha habido informes de queratitis bacteriana asociada con el uso de recipientes de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Uso con Lentes de Contacto

Los lentes de contacto deben eliminarse antes de la administración de Vyzulta ya que este producto contiene cloruro de benzalconio. Las lentes pueden reinsertarse 15 minutos después de la administración.

Reacciones adversas:

Pigmentación, Cambios en las pestañas, inflamación intraocular, Edema macular, Queratitis bacteriana, uso lentes de contacto.

Interacciones:

Hasta el momento no existe evidencia sobre la interacción entre Latanoprosteno Bonud y los medicamentos que pueden ser administrados concomitantemente.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es una gota en el saco conjuntival del (los) ojo (s) afectado (s) una vez al día por la noche. No administrar Vyzulta TM (solución oftálmica de latanoprostene bunod), 0,024% más de una vez al día, ya que se ha demostrado que la administración prolongada de análogos de prostaglandinas puede disminuir el efecto en la disminución de la presión intraocular.

Si Vyzulta se va a usar concomitantemente con otros productos de medicamentos oftálmicos tópicos para disminuir la presión intraocular, administre cada producto con al menos cinco (5) minutos de diferencia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El 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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191088302

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienada aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 0.24mg de Latanoprosteno bunod

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular (IOP) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Vyzulta™ (solución oftálmica de latanoprostene bunod), 0,024% puede causar cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios más frecuentemente informados con los análogos de prostaglandinas han sido el aumento de la pigmentación del iris y el tejido periorbital (párpado).

Se espera que la pigmentación aumente mientras se administre la solución oftálmica de latodoprosteno bunod. El cambio de pigmentación se debe a un mayor contenido de melanina en los melanocitos en lugar de a un aumento en el número de melanocitos. Después de la interrupción de Vyzulta, es probable que la pigmentación del iris sea permanente, mientras que la pigmentación del tejido periorbital y los cambios en las pestañas pueden ser reversibles en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que reciben análogos de prostaglandinas,

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluido Vyzulta, deben ser informados de la posibilidad de un aumento de la pigmentación, incluidos los cambios permanentes. Se desconocen los efectos a largo plazo del aumento de la pigmentación.

Es posible que el cambio de color del iris no se note durante varios meses o años. Típicamente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y todo el iris o partes del iris se vuelven más pardos. Ni los nevus ni las pecas del iris parecen verse afectados por el tratamiento. Mientras que el tratamiento con Vyzulta[™] (solución oftálmica de latanoprostene bunod), se puede concluir con un 0,024% en pacientes que desarrollan una pigmentación del iris notablemente mayor, estos pacientes deben examinarse con regularidad [consulte la Información para el asesoramiento del paciente].

Cambios en las Pestañas

Vyzulta puede cambiar gradualmente las pestañas y el cabello velloso en el ojo tratado. Estos cambios incluyen mayor longitud, grosor y la cantidad de pestañas o pelos. Los cambios en las pestañas son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

Inflamación Intraocular

Vyzulta debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis / uveítis) y, en general, no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa, ya que puede exacerbar esta afección.

Edema Macular

Se ha notificado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas. Vyzulta debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula de lente posterior rota o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Queratitis bacteriana

Ha habido informes de queratitis bacteriana asociada con el uso de recipientes de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos. Estos contenedores habían sido contaminados inadvertidamente por pacientes que, en la mayoría de los

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Uso con Lentes de Contacto

Los lentes de contacto deben eliminarse antes de la administración de Vyzulta ya que este producto contiene cloruro de benzalconio. Las lentes pueden reinsertarse 15 minutos después de la administración.

Población especial

Población pediátrica: No hay información disponible del uso en menores de edad

Reacciones adversas:

Pigmentación, Cambios en las pestañas, inflamación intraocular, Edema macular, Queratitis bacteriana, uso lentes de contacto.

Interacciones:

Hasta el momento no existe evidencia sobre la interacción entre Latanoprosteno Bonud y los medicamentos que pueden ser administrados concomitantemente.

Vía de administración: Oftálmica

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es una gota en el saco conjuntival del (los) ojo (s) afectado (s) una vez al día por la noche. No administrar Vyzulta TM (solución oftálmica de latanoprostene bunod), 0,024% más de una vez al día, ya que se ha demostrado que la administración prolongada de análogos de prostaglandinas puede disminuir el efecto en la disminución de la presión intraocular.

Si Vyzulta se va a usar concomitantemente con otros productos de medicamentos oftálmicos tópicos para disminuir la presión intraocular, administre cada producto con al menos cinco (5) minutos de diferencia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N40

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto al plan de gestión de riesgos, PGR versión 1 del producto VYZULTA, se solicita incluir: dentro de la información para prescribir Queratits herpética y exacerbación asmática teniendo en cuenta que se menciona como una medida de minimización de riesgo del PGR y presentarlos junto con la solicitud del registro sanitario.

La Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Latanoprosteno bunofo es un análogo estructural del latanoprost.

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

3.1.1.8 ROWATINEX

Expediente : 20163036
Radicado : 20191088857
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Itupharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cápsulas: Cada cápsula de capa entérica contiene:

Pineno ($\alpha+\beta$) 31 mg, Canfeno 15 mg, Cineol 3 mg, Fenchona 4 mg, Borneol 10 mg, Anetol 4 mg y Aceite de Oliva 33 mg.

Líquido: Cada 100 g de líquido contiene:

Pineno ($\alpha+\beta$) 31 g, Canfeno 15 g, Cineol 3 g, Fenchona 4 g, Borneol 10 g, Anetol 4 g y Aceite de Oliva 33g.

Forma farmacéutica:

Cápsulas de capa entérica

Gotas Solución oral

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Esta indicado para el tratamiento de los espasmos del tracto urinario y la inflamación asociada con urolitiasis. Rowatinex ayuda también en la disolución y expulsión de los cálculos en el sistema renal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

Se debe incrementar la toma de líquido durante la terapia. Solo se debe usar el producto con cautela en pacientes que estén recibiendo tratamiento anticoagulante o fármacos metabolizados en el hígado.

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos colaterales de importancia.

Interacciones:

Los aspectos de seguridad y/o las interacciones farmacodinámicas y farmacológicas de Rowatinex no se han evaluado en estudios preclínicos.

No hay estudios que investiguen las interacciones farmacocinéticas de Rowatinex en animales, pero sí existen algunos sobre la influencia de los terpenos individuales presentes en Rowatinex sobre la actividad de Isoenzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cápsulas:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 1 - 2 cápsulas tres veces al día antes de las comidas. En caso de cólico 2 - 3 cápsulas 4 - 5 veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día antes de las comidas.

Líquido:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 3 - 5 gotas de líquido 4 - 5 veces al día antes de las comidas. En caso de cólico 20 - 30 gotas de líquido cinco veces al día antes de las comidas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 - 2 gotas de líquido dos veces al día antes de las comidas.

Condición de venta: 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191088857
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191088857

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable en las indicaciones solicitadas. Como soporte acude a tradición de uso y el propio interesado manifiesta que no dispone de estudios de calidad metodológica que soporte las indicaciones solicitadas.

Aporta resúmenes de 5 estudios para la eliminación de cálculos urinarios, cuatro estudios comparados con placebo presentan alto riesgo de sesgo con resultados no consistentes, en dos se encuentra un modesto efecto favorable, en los otros dos no se encontró diferencia estadísticamente significativa. El otro estudio comparan con tamsulosina o diclofenaco, y los autores concluyen que “rowatinex no parece tener ningún efecto significativo sobre la velocidad de aclaramiento de cálculos uroterales distales”

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que desvirtúe las consideraciones descritas.

Revisada la versión 0 del plan de gestión de riesgos del producto Rowatinex, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia, teniendo en cuenta el bajo porcentaje de reportes que presenta el producto a nivel mundial, pese a que lleva más de 50 años en el mercado.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.9 ROWACHOL

Expediente : 20163042
Radicado : 20191088886
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Itupharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cápsulas: Cada cápsula de capa entérica contiene:

Pineno ($\alpha + \beta$) 17 mg, Canfeno 5 mg, Cineol 2 mg, Mentona 6 mg, Mentol 32 mg, Borneol 5 mg y Aceite de Oliva 33 mg.

Líquido: Cada 100 g de líquido contiene:

Pineno ($\alpha + \beta$) 17 g, Canfeno 5 g, Cineol 2 g, Mentona 6 g, Mentol 32 g, Borneol 5 g y Aceite de Oliva 100 g.

Forma farmacéutica:

Cápsulas de capa entérica

Gotas Solución oral

Indicaciones:

Rowachol está indicado para el tratamiento de los desórdenes hepatobiliares incluso en la colestiasis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.

Precauciones y advertencias:

Solo se debe usar el producto con cautela en pacientes que estén siendo administrados con anticoagulantes o drogas dependientes del hígado para el metabolismo y excreción.

Se recomienda una reducción de grasas en la dieta.

Embarazo y Lactancia

A pesar de que no se conocen efectos teratogénicos es aconsejable que las mujeres embarazadas no tomen Rowachol durante el primer trimestre del embarazo.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos colaterales de significancia.

Interacciones:

Preclínicos: El mentol y el acetato de metilo produjeron una inhibición reversible de la oxidación de nifedipina.

La menta aumenta la concentración plasmática máxima (C (max)) de felodipina y de deshidrofelodipina y el Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC, AUC en inglés: parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica), pero no alteraron la vida media (t (1/2)) de ninguna de las sustancias.

El aceite de menta no tuvo efecto en estos parámetros.

Los mentoles son inhibidores reversibles moderadamente potentes de la actividad in vitro de citocromo hepático P45003A4 (CYP3A4).

Dado que esta isoenzima está involucrada en el metabolismo de varios fármacos, se puede anticipar una interacción entre estos fármacos y Rowachol.

Rowachol mostró una mayor "tolerancia a la cumarina" (es decir, disminuyó el efecto de la cumarina). Los mismos autores encontraron efectos similares en los humanos. La importancia de este efecto no puede ser evaluada.

Clínicos: No se han realizado estudios de interacción con Rowachol en humanos. Si bien los experimentos con animales indican algunas interacciones metabólicas con los medicamentos, no se han publicado tales observaciones.

Hay algunos datos sobre el mentol, un ingrediente importante de este medicamento. Los datos relativos al mentol se pueden usar solo para orientación.

Se realizó un estudio para determinar si una dosis oral única de mentol afecta el metabolismo de la cafeína, un sustrato del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y las respuestas farmacológicas a la cafeína en personas. La administración concomitante de mentol produjo un aumento de los valores de tmax de cafeína de 43.6 ± 20.6 min (media $\pm$ SD) a 76.4 ± 28.0 min ($P < 0.05$). Los valores de Cmax de la cafeína fueron más bajos en la fase de mentol que en la fase de placebo, pero este efecto no fue estadísticamente significativo. Los autores concluyen que una dosis oral única de mentol puro (100 mg) retrasa la absorción de la cafeína y reduce el efecto de la disminución de la frecuencia cardíaca de la proteína, pero no afecta el metabolismo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la cafeína. Se debe considerar la posibilidad de que el mentol disminuya la absorción de otros fármacos.

Se realizó otro estudio para determinar si el mentol afecta el metabolismo y las respuestas farmacológicas al felodipino.

Los parámetros farmacocinéticos de felodipina y deshidrofelodipina (AUCO-24, C_{max}, t (max), deshidrofelodipina / felodipina AUCO-24) no se modificaron notablemente con la administración conjunta de mentol. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca entre los dos tratamientos.

La farmacocinética y la farmacodinámica de felodipina fueron esencialmente inalteradas por el mentol.

Es interesante que en varios estudios, Rowachol se combinó con UDCA (Ácido ursodesoxicólico). En estos estudios no se han observado interacciones. Por el contrario, la adición de terpenos a los ácidos cólicos permitió utilizar dosis más bajas de UDCA, dando como resultado una menor frecuencia de efectos adversos conocidos de estas últimas preparaciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cápsulas:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 1 - 2 cápsulas tres veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 cápsula dos veces al día antes de las comidas.

Líquido:

Adultos: A no ser diferentemente recomendado por el médico, la dosis habitual es de 3 - 5 gotas de líquido tres veces al día antes de las comidas.

Niños 6 - 14 años: La dosis habitual es de 1 - 2 gotas de líquido tres veces al día antes de las comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191088886
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191088886

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable en las indicaciones solicitadas. Como soporte acude a tradición de uso y los estudios presentados por el interesado son de limitada calidad metodológica, y algunos de ellos con baja casuística y poco tiempo de seguimiento y sin comparador activo, con resultados inconsistentes como el mismo lo reconoce.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que desvirtúe las consideraciones descritas.

Revisada la versión 0 del plan de gestión de riesgos del producto Rowachol, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia, teniendo en cuenta el bajo porcentaje de reportes que presenta el producto a nivel mundial, pese a que lleva mas de 50 años en el mercado.

3.1.1.10 RINVOQ™

Expediente : 20163151
Radicado : 20191090726
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

RinvoqTM está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide de moderada a severamente activa.

RinvoqTM se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés) sintéticos convencionales.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

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

Evite el uso de RinvoqTM en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RinvoqTM 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 RinvoqTM. Interrumpir RinvoqTM si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RinvoqTM debe

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 RinvoqTM si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RinvoqTM 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 RinvoqTM. RinvoqTM no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RinvoqTM en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

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

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

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RinvoqTM 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 RinvoqTM. 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 RinvoqTM, 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 RinvoqTM. No se recomienda el uso de vacunas

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RinvoqTM. Antes de iniciar RinvoqTM, 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 RinvoqTM en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RinvoqTM. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RinvoqTM 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 RinvoqTM en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

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

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RinvoqTM 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 RinvoqTM. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RinvoqTM, 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.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Lípidos

El tratamiento con RinvoqTM 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 RinvoqTM 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 RinvoqTM hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y DMARD 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.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos 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	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK)	
*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 DMARD 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 DMARD 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 DMARD de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con Rinvoq™ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de Rinvoq™ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RinvoqTM 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 RinvoqTM 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RinvoqTM 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 DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RinvoqTM 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 RINVOQTM 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 para el grupo con RinvoqTM 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 1.1 %.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RinvoqTM 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 RinvoqTM 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RinvoqTM 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 DMARD de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RinvoqTM 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 RinvoqTM 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 RinvoqTM 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Elevaciones de lípidos

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

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

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD 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

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 DMARD 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 RinvoqTM 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <500 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.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD 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 RinvoqTM 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/L en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RinvoqTM 15 mg como en el grupo con placebo.

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A (como ketoconazol). RinvoqTM debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A.

Inductores fuertes de la CYP3A

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RinvoqTM. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RinvoqTM se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RinvoqTM es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

RinvoqTM se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARD sintéticos convencionales.

Las tabletas de liberación prolongada de RinvoqTM deben tragarse enteros. RinvoqTM no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosis olvidada

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

Interrupción de la dosis

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

El tratamiento con RinvoqTM 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.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ™ en niños y adolescentes de 0 a 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. 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 en los ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o 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 renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Rinvoq no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Condición de venta: 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.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CCDS 05201218 allegado mediante radicado No. 20191090726
- Información para prescribir Versión CCDS 05201218 allegado mediante radicado No. 20191090726

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar las razones por la cual en los estudios en los que un criterio de inclusión fue fracaso con Metotrexato, se uso como comparador Metotrexato o placebo y no otro DMARs.

La Sala considera que el interesado debe allegar información que permita evaluar a más largo plazo, la persistencia de la eficacia y seguridad, dado que el producto estaría indicado para una enfermedad crónica degenerativa y existe incertidumbre en aspectos de seguridad generada por los datos de mortalidad reportados en el brazo de upadacitinib.

Llama la atención que no existan contraindicaciones para este producto que afecta notoriamente el sistema inmune.

Revisada la versión 1 del plan de gestión de riesgos-PGR RINVOQ™, se solicita incluir en riesgos identificados importantes lo siguiente:

Disminución de los recuentos de neutrófilos y neutropenia.

Disminución de los recuentos de linfocitos y leucopenia.

Disminución de la hemoglobina y anemia.

Elevación de lípidos e hiperlipidemia

Cáncer de piel no melanocítico

Elevación de las transaminasa y posible daño hepático

Igualmente incluir en riesgos potenciales importantes: Una mayor exposición al UPADACITINIB cuando se administra de forma conjunta con inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.1.11 LOKELMA® 5 g
LOKELMA® 10 g**

Expediente : 20152627
Radicado : 20181210408 / 20191090612
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada sachets contiene 5 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio
Cada sachets contiene 10 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Lokelma® está indicado para el tratamiento de hiperkalemia en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

- Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/L
- Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.
- Se puede observar hipokalemia. Si es necesario se debe titular la dosis de Lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de Lokelma en estudios clínicos para la reducción de la hiperkalemia, incluyendo a más de 1.500 pacientes.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia estuvo constituida por eventos relacionados con edema que fueron reportados por 5.7% Lokelma pacientes; 1.7, 2.7, 5.2, y 14.3% de los pacientes aleatorizados a placebo, Lokelma 5 g, 10 g, o 15 g una

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez al día hasta un mes, respectivamente. Cincuenta y tres por ciento fue manejado iniciando una dosis de diurético; los restantes no requirieron tratamiento.

En estudios clínicos, el 4,1% de pacientes tratados con Lokelma desarrolló hipokalemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que fue resuelto con ajuste o discontinuación de la dosis de Lokelma.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se usaron los siguientes códigos para denotar la frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clase de sistema orgánico y frecuencia	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipokalemia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eventos relacionados con edema ^{a,b}

^a Incluye sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, inflamación periférica.

^b Reacción adversa solo en la fase de mantenimiento.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de otros productos medicinales sobre Lokelma

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo, no se esperan efectos de otros productos medicinales sobre la acción farmacológica de Lokelma.

Efecto de Lokelma sobre otros productos medicinales

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo y no se enlaza significativamente a otros productos medicinales, los efectos sobre otros productos medicinales son limitados. En un estudio clínico de interacción medicamentosa, conducido en sujetos sanos, la coadministración de Lokelma con amlodipino, dabigatran, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipzida, warfarina, losartán, o levotiroxina no produjo interacciones medicamentosas clínicamente representativas. No se requieren ajustes de la dosis o separación de la hora de dosificación para estos fármacos.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lokelma puede aumentar transitoriamente el pH gástrico absorbiendo iones de hidrógeno que pueden conducir a cambios en la solubilidad y cinética de absorción de medicamentos coadministrados, con biodisponibilidad pH-dependiente. Por lo tanto, Lokelma se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de medicamentos orales con biodisponibilidad clínicamente significativa dependiente del pH gástrico.

A continuación, se enumeran ejemplos de medicamentos que se deben tomar 2 horas antes o después de Lokelma para evitar posible interacción medicamentosa por pH gástrico elevado:

Clase de medicamento	Medicamentos
Antimicóticos azólicos	Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol
Medicamentos anti-VIH	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inhibidores de tirosina quinasa	Erlotinib, Dasatinib, Nilotinib

Lokelma se puede coadministrar sin espaciar las horas de dosificación, con medicamentos orales que no muestren biodisponibilidad pH-dependiente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de Lokelma es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Método de administración

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del sachet en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

Lokelma se puede tomar con o sin alimento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal o daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal o hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002193 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.1.6 y Acta No. 19 de 2018, numeral 3.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003927828 Versión 1.0. Basado en: CPIL 20 Junio 2018 allegado mediante radicado No. 20181210408.
- Información para prescribir clave 1-2018. Fecha de preparación de la versión: Octubre 2018 allegado mediante radicado No. 20181210408.
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003927820 Versión 1.0. Basado en: CDS 29 Marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20181210408.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6 y Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada sachets contiene 5 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio

Cada sachets contiene 10 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Lokelma® está indicado como alternativo en el tratamiento de hiperkalemia (hiperpotasemia) en pacientes adultos.

Contraindicaciones Hipersensibilidad al principio activo

Precauciones y advertencias:

- Descontinuar y reevaluar en pacientes con niveles de potasio sérico < 3.0 mmol/L

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Monitorear el potasio sérico cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, si se realizan cambios a medicamentos que afecten los niveles de potasio sérico.
- Se puede observar hipokalemia con potenciales eventos cardíacos entre otros. Si es necesario se debe titular la dosis de Lokelma® para prevenir hipokalemia moderada a severa.

debido a la demora en su inicio de acción no debe ser usado como tratamiento de emergencia en hiperkalemia que amenaza la vida

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de Lokelma en estudios clínicos para la reducción de la hiperkalemia, incluyendo a más de 1.500 pacientes.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia estuvo constituida por eventos relacionados con edema que fueron reportados por 5.7% Lokelma pacientes; 1.7, 2.7, 5.2, y 14.3% de los pacientes aleatorizados a placebo, Lokelma 5 g, 10 g, o 15 g una vez al día hasta un mes, respectivamente. Cincuenta y tres por ciento fue manejado iniciando una dosis de diurético; los restantes no requirieron tratamiento.

En estudios clínicos, el 4,1% de pacientes tratados con Lokelma desarrolló hipokalemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mmol/L, que fue resuelto con ajuste o discontinuación de la dosis de Lokelma.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se usaron los siguientes códigos para denotar la frecuencia de las reacciones medicamentosas adversas: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 **Lista de reacciones adversas en estudios clínicos**

Clase de sistema orgánico y frecuencia	Frecuente
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipokalemia

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico y frecuencia

Frecuente

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración **Eventos relacionados con edema^{a,b}**

^a Incluye sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, inflamación periférica.

^b Reacción adversa solo en la fase de mantenimiento.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de otros productos medicinales sobre Lokelma

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo, no se esperan efectos de otros productos medicinales sobre la acción farmacológica de Lokelma.

Efecto de Lokelma sobre otros productos medicinales

Dado que Lokelma no es absorbido o metabolizado por el cuerpo y no se enlaza significativamente a otros productos medicinales, los efectos sobre otros productos medicinales son limitados. En un estudio clínico de interacción medicamentosa, conducido en sujetos sanos, la coadministración de Lokelma con amlodipino, dabigatran, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipzida, warfarina, losartán, o levotiroxina no produjo interacciones medicamentosas clínicamente representativas. No se requieren ajustes de la dosis o separación de la hora de dosificación para estos fármacos.

Lokelma puede aumentar transitoriamente el pH gástrico absorbiendo iones de hidrógeno que pueden conducir a cambios en la solubilidad y cinética de absorción de medicamentos coadministrados, con biodisponibilidad pH-dependiente. Por lo tanto, Lokelma se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de medicamentos orales con biodisponibilidad clínicamente significativa dependiente del pH gástrico.

A continuación, se enumeran ejemplos de medicamentos que se deben tomar 2 horas antes o después de Lokelma para evitar posible interacción medicamentosa por pH gástrico elevado:

Clase de medicamento	Medicamentos
Antimicóticos azólicos	Ketoconazol, Itraconazol,

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Posaconazol
Medicamentos anti-VIH	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inhibidores de tirosina quinasa	Erlotinib, Dasatinib, Nilotinib

Lokelma se puede coadministrar sin espaciar las horas de dosificación, con medicamentos orales que no muestren biodisponibilidad pH-dependiente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología y método de administración

Posología

Uso en adultos

Fase de corrección del tratamiento de la hiperkalemia

Para los pacientes cuyo nivel de potasio sérico es >5.0 milimoles por litro (mmol/L) la dosis inicial recomendada de Lokelma es 10 g, administrado tres veces al día (TID) vía oral en forma de suspensión en agua, para lograr normokalemia (niveles de potasio normales entre 3,5 y 5,0 mmol/L). Característicamente, la normokalemia se alcanza dentro de 24 a 48 horas. Si el potasio sérico medido todavía es superior a 5,0 mmol/L al final de 48 horas, se puede administrar una dosis adicional (24 horas) de 10 g tres veces al día, previamente al inicio de la dosis de mantenimiento. Si no se alcanza normokalemia al final del día 3, se debe considerar la posibilidad de otros abordajes de tratamiento.

Fase de tratamiento de mantenimiento de la hiperkalemia

Para un tratamiento de mantenimiento continuado, se debe establecer la dosis mínima efectiva para prevenir la recurrencia de hiperkalemia. Se recomienda una dosis de 5 g una vez al día, con posible titulación ascendente hasta 10 g una vez al día, o descendente hasta 5 g una vez cada segundo día, según necesidad, para mantener un nivel normal de potasio. No se debe usar más de 10 g una vez al día para terapia de mantenimiento.

Método de administración

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Para uso oral.

Se debe enseñar a los pacientes que deben vaciar la totalidad del contenido del sachet en un vaso que contenga aproximadamente 45 ml de agua. Agitar bien y beber mientras el polvo, que no se disuelve, esté todavía en suspensión. La solución no tiene sabor y su aspecto es el de un líquido turbio. Si el polvo se sedimenta en el agua, se debe agitar nuevamente. Se deben asegurar de tomar la totalidad del producto.

Lokelma se puede tomar con o sin alimento.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, se le debe indicar que tome la siguiente dosis usual a la hora normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con daño renal o daño hepático

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con daño renal o hepático.

Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para los ancianos.

Pacientes pediátricos

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 10.4.0.0.N10

Así mismo, el inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro ajustados al presente concepto.

La Sala ratifica la no recomendación de la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que las propiedades fisicoquímicas de los silicatos son suficientemente conocidas en tanto que adsorbentes entre otras, las cuales serían responsables de la utilidad terapéutica (parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

3.1.1.12 BALVERSA TABLETAS RECUBIERTAS 3 mg, 4 mg y 5 mg

Expediente : 20155131
Radicado : 20181247857 / 20191092841
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 3mg de Erdafitinib

Cada tableta recubierta contiene 4mg de Erdafitinib

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Erdafitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Balversa™ está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores tienen ciertas alteraciones genéticas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés), que tienen progresión de la enfermedad durante o después de por lo menos una línea de quimioterapia previa incluso dentro de los 12 meses de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Trastornos oculares

Igual que con otros inhibidores de la tirosina quinasa, puede presentarse trastornos oculares con la administración de Balversa™. Los eventos de CSR reportados con mayor frecuencia fueron coriorretinopatía (8%), desprendimiento de retina (5%) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (5%). CSR se observó en 23

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (23%) tratados con Balversa™ en el estudio BLC2001 con dosis de 8 mg al día. Se identificó un resultado anormal en la prueba de la rejilla de Amsler en la mayoría (70%) de los pacientes que desarrollaron CSR, principalmente de grado 1 y 2. En el estudio BLC2001, la CSR se resolvió en 12 pacientes y 11 pacientes tuvieron eventos en curso, muchos de los cuales habían disminuido de gravedad y la mayoría eran de grado 1. La CSR conllevó a interrupciones y reducciones de la dosis en 8.1% y 13.1% de los pacientes, respectivamente, y tres pacientes (3%) discontinuaron Balversa™. Ocurrieron trastornos oculares distintos de la CSR en el 55% de los pacientes, incluyendo ojo seco (19%) y visión borrosa (17%).

Debe hacerse el tamizaje para trastornos oculares en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Balversa™ utilizando una prueba de la rejilla de Amsler, fondoscopía, agudeza visual y si está disponible una OCT. Para la prevención y el tratamiento del ojo seco, utilizar sustitutos de lágrimas artificiales, geles o ungüentos hidratantes o lubricantes oculares con frecuencia, por lo menos cada 2 horas durante las horas de vigilia. Referir los casos graves de ojo seco relacionado con el fármaco a un oftalmólogo para su evaluación. Examinar mensualmente a los pacientes a partir de este momento, y si se observa alguna anomalía, o si en cualquier momento un paciente reporta eventos relacionados con el ojo o alteraciones visuales, seguir las guías de manejo de la tabla 3.

Toxicidad embriofetal

Basado en los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, erdafitinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de toxicidad embrio-fetal en ratas, erdafitinib fue embriotóxico y teratogénico a exposiciones menores que las exposiciones en humanos en todas las dosis estudiadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces antes y durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas (RA). Las reacciones adversas son eventos adversos (EAs) que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de erdafitinib basado en la valoración integral de la información

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponible del evento adverso. No se puede establecer de forma confiable una relación causal con erdafitinib en casos individuales. Además, ya que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a Balversa™ en el estudio BLC2001, un estudio de fase 2 que incluyó 99 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y cuyos tumores tenían ciertas alteraciones genéticas del FGFR detectadas por un estudio clínico realizado en un laboratorio central, y que tenían progresión de la enfermedad durante o después de por lo menos una línea de quimioterapia previa incluso dentro de los 12 meses de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Los pacientes fueron tratados con 8 mg de Balversa™ por vía oral una vez al día; con titulación ascendente guiada farmacodinámicamente hasta 9 mg en pacientes con concentraciones de fosfato < 5.5 mg/dL. La mediana de la duración del tratamiento fue 5.3 meses (rango: 0 a 17 meses).

Las RA más frecuentes $\geq 15\%$ fueron hiperfosfatemia (77%), estomatitis (58%), boca seca (45%), disminución del apetito (38%), piel seca (32%), alopecia (29%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (23%), ojo seco (19%), onicólisis (18%), paroniquia (17%) y distrofia de las uñas (16%). Las RA más frecuentes de G3 > 1% fueron estomatitis (10%), distrofia de las uñas (6%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%), paroniquia (3%), trastorno de las uñas (3%), queratitis (3%), onicólisis (2%) e hiperfosfatemia (2%). Las reacciones adversas que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 52% de los pacientes, incluyendo veinte (20%) para trastornos oculares. Solo nueve pacientes (9%) experimentaron RAs que conllevaron a la discontinuación del tratamiento, incluyendo tres (3%) con trastornos oculares.

En la tabla 5 se presentan las RAs reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con 8 mg de Balversa™ una vez al día en el estudio BLC2001.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Balversa™

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		8 mg al día (N=99)		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperfosfatemia	77	2	0
	Disminución del apetito	38	0	0
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	58	10	0
	Boca seca	45	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Piel seca	32	0	0
	Alopecia	29	0	0
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	23	5	0
	Onicósis	18	2	0
	Paroniquia	17	3	0
	Distrofia de las uñas	16	6	0
	Decoloración de las uñas	11	0	0
	Trastorno de las uñas	8	3	0
	Onicalgia	5	0	0
	Prurito	5	0	0
	Fisuras de la piel	4	0	0
	Uñas estriadas	3	0	0
	Onicoclasia	3	1	0
	Eczema	1	0	0
	Hiperqueratosis	1	0	0
	Exfoliación de la piel	1	0	0
	Lesión cutánea	1	0	0
Trastornos oculares	Ojo seco	19	1	0
	Conjuntivitis	13	0	0
	Corioretinopatía	8	0	0
	Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	5	1	0
	Queratitis	5	3	0
	Desprendimiento de retina	5	0	0
	Edema de retina	3	1	0
	Xeroftalmia	3	0	0
	Retinopatía	2	1	0
	Queratitis ulcerativa	2	0	0
	Desprendimiento de vítreo	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sequedad nasal	9	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Sequedad de la mucosa	2	0	0

Las siguientes RAs se reportaron con la administración de Balversa™ en el estudio BLC2001 y otros estudios:

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retinopatía serosa central (CSR)

La CSR ha sido reportada con el uso de Balversa™ así como con otros inhibidores del FGFR. Las reacciones adversas de CSR se reportaron en el 23% de los pacientes; la CSR incluyó corioretinopatía, desprendimiento de retina, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano macular, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, edema de retina, retinopatía y desprendimiento de vítreo.

Trastornos de las uñas

Se informaron trastornos de las uñas en el 57% de los pacientes e incluyeron onicólisis, paroniquia, distrofia de las uñas, decoloración de las uñas, onicalgia, uñas estriadas, onicoclasia, sangrado del lecho ungueal y molestias de las uñas. La incidencia de trastornos de las uñas se incrementa con el incremento de la exposición. La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno de las uñas de cualquier grado fue 68 días.

Trastornos de la piel

Se reportaron trastornos de la piel en el 51% de los pacientes e incluyó piel seca y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, fisuras en la piel, eczema, hiperqueratosis, exfoliación de la piel, lesiones cutáneas, xerodermia, atrofia de la piel, eczema numular y toxicidad de la piel. La mediana del tiempo hasta la aparición del trastorno de la piel de cualquier grado fue 40 días.

Hiperfosfatemia

Los incrementos en las concentraciones de fosfato son una anomalía de laboratorio esperada y transitoria. La hiperfosfatemia fue reportada como un evento adverso en el 77% de los pacientes tratados con Balversa™. Ningún evento de hiperfosfatemia fue reportado como serio. La mediana del tiempo hasta la aparición de un evento de hiperfosfatemia de cualquier grado fue 20 días. Las elevaciones de fosfato promedio alcanzaron su pico máximo aproximadamente 6 semanas después del inicio de Balversa™ y luego disminuyó hasta por debajo de 4.5 mg/dL aproximadamente en el mes 5.

Interacciones:

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros fármacos sobre Balversa™

Inhibidores potentes de CYP2C9 o CYP3A4

La coadministración con un inhibidor potente de CYP2C9 o CYP3A4 incrementó la exposición a erdafitinib y puede conllevar a un incremento de la toxicidad relacionada con el fármaco. Considerar agentes alternativos con potencial mínimo o inexistente de inhibición enzimática. Si Balversa™ es coadministrado con un inhibidor potente de CYP2C9 o CYP3A4, reducir la dosis de Balversa™ en función de la tolerabilidad. Si el inhibidor potente es discontinuado, la dosis de Balversa™ puede ajustarse según la tolerancia.

Inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4

La coadministración con inductores potentes de CYP2C9 o CYP3A4 puede conllevar a una disminución en la exposición a erdafitinib. Considerar agentes alternativos con potencial mínimo o inexistente de inducción enzimática. Si Balversa™ es coadministrado con un inductor de CYP2C9 o CYP3A4, la dosis puede aumentarse con cuidado de 1 a 2 mg y ajustarla gradualmente cada dos o tres semanas basado en el monitoreo clínico de las reacciones adversas. Si el inductor potente es discontinuado, la dosis de Balversa™ puede ajustarse según tolerancia.

Efecto de Balversa™ sobre otros fármacos

Sustratos de la glucoproteína P (gp-P)

La administración concomitante de Balversa™ con sustratos de la gp-P puede incrementar su exposición sistémica si se administra concomitantemente. Los sustratos orales de la gp-P con estrecho índice terapéutico, como la digoxina, debe tomarse al menos 6 horas antes o después de erdafitinib para minimizar las interacciones potenciales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Posología - Adultos (≥ 18 años)

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Balversa™ es 8 mg por vía oral una vez al día; con titulación ascendente guiada farmacodinámicamente, basada en las concentraciones séricas de fosfato, hasta 9 mg al día si se cumplen los criterios.

Administración

Antes de tomar Balversa™, los pacientes tienen que tener confirmación de ciertas alteraciones del gen del FGFR demostradas por una prueba validada.

Las tabletas deben ingerirse enteras, con o sin alimentos. Si se produce vómito en cualquier momento después de tomar Balversa™, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

El tratamiento debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Balversa™, puede tomarse tan pronto como sea posible. Reanudar el régimen posológico regular diario de Balversa™ al día siguiente. No deben tomarse tabletas adicionales para compensar la dosis omitida.

Modificaciones de la dosis

Titulación ascendente guiada farmacodinámicamente basada en las concentraciones séricas de fosfato

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las concentraciones séricas de fosfato (PO_4) deben evaluarse entre 14 y 21 días después de iniciar el tratamiento. La dosis se debe titular en forma ascendente hasta 9 mg al día tan pronto como sea posible si las concentraciones séricas de fosfato (PO_4) son < 5.5 mg/dL, y no haya toxicidad relacionada con el fármaco.

Reducción de la dosis

En las tablas 1 a 4 se describen las posibles reducciones de dosis y el manejo de las reacciones adversas.

Tabla 4: Regimen de reducción de dosis de BALVERSA™

Dosis	1ª reducción de dosis	2ª reducción de dosis	3ª reducción de dosis	4ª reducción de dosis	5ª reducción de dosis
9 mg →	8 mg	6 mg	5 mg	4 mg	Detener
8 mg →	6 mg	5 mg	4 mg	Detener	

La hiperfosfatemia es una anormalidad de laboratorio esperada y transitoria de los inhibidores del FGFR. Las concentraciones de fosfato deben monitorearse mensualmente. Para concentraciones elevadas de fosfato en pacientes tratados con Balversa™ seguir las guías de modificación de dosis de la tabla 2. Para concentraciones persistentemente elevadas de fosfato puede considerarse la adición de un aglutinante de fosfato que no contenga calcio (por ejemplo, carbonato de sevelamer).

Tabla 5: Modificaciones recomendadas de la dosis basadas en las concentraciones séricas de fosfato con el uso de Balversa™ después de la titulación ascendente

Concentración sérica de fosfato	Manejo de la dosis de BALVERSA™ ^a
< 6.9 mg/dL (< 2.2 mmol/L)	Continuar BALVERSA™ con la dosis actual.
7.0-9.0 mg/dL (2.3-2.9 mmol/L)	Suspender BALVERSA™ durante una semana, revalorar las concentraciones de fosfato semanalmente hasta que la concentración retorne a < 5.5 mg/dL y luego reiniciar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis. Se puede implementar una reducción de la dosis para hiperfosfatemia persistente ^b .
> 9.0 mg/dL (> 2.9 mmol/L)	Suspender BALVERSA™ hasta por 28 días, con revaloraciones semanales hasta que la concentración retorne a < 5.5 mg/dL (o valor inicial). Luego, reiniciar BALVERSA™ en 1 nivel inferior de la dosis.

^a Para concentraciones de fosfato > 5.5 mg/dL, restringir la ingesta de fosfato a 600-800 mg/día.

^b Se considera hiperfosfatemia persistente cuando existe más de 1 valor secuencial (por lo menos con 1 semana de diferencia) de fosfato > 7 mg/dL.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Manejo de trastorno ocular

Antes de iniciar Balversa™, realizar un examen oftalmológico inicial que incluya una prueba de la rejilla de Amsler, fundoscopia, agudeza visual y, si está disponible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).

Para prevenir y tratar los ojos secos, usar sustitutos de lágrimas artificiales, hidratantes o geles o ungüentos lubricantes oculares con frecuencia, por lo menos cada 2 horas durante las horas de vigilia. El ojo seco grave relacionado con el tratamiento debe ser evaluado por un oftalmólogo.

Posteriormente examinar a los pacientes mensualmente, incluyendo la prueba de la rejilla de Amsler, y si se observa alguna anomalía, seguir las guías de manejo de la tabla 3.

Tabla 6: Guía para el manejo de los trastornos oculares con el uso de Balversa™

Clasificación de la gravedad	Manejo de la dosis de BALVERSA™
Grado 1: Asintomático o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas, o prueba con rejilla de Amsler anormal.	Referir a examen oftalmológico (EO). Si no es posible realizar un EO dentro de los 7 días, suspender BALVERSA™ hasta que se pueda realizar el EO. Si no hay evidencia de patología de córnea o retina relacionada con el fármaco en el EO, continuar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis. Si el diagnóstico del EO es queratitis o anomalía de la retina [es decir, retinopatía serosa central (CSR, por sus siglas en inglés) / desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED, por sus siglas en inglés)], suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Si se resuelve en 4 semanas en el EO, reanudar en la siguiente dosis más baja. Monitorear la recurrencia durante un mes. Considerar el incremento de la dosis si no hay recurrencia.
Grado 2: Moderado; limitante de las actividades instrumentales de la vida diaria adecuadas para la edad.	Suspender inmediatamente BALVERSA™ y referir a EO. Si no hay patología de córnea o retina relacionada con el fármaco en el EO, suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Reanudar BALVERSA™ en el siguiente nivel inferior de la dosis. Si el diagnóstico del EO es queratitis o anomalía de la retina (por ejemplo, CSR/RPED), suspender BALVERSA™ hasta la resolución. Si se resuelve (resolución completa y asintomáticos) dentro de 4 semanas en el EO, reanudar BALVERSA™ en el siguiente nivel inferior de la dosis. Monitorear la recurrencia cada 1 a 2 semanas durante un mes.
Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no ponen en peligro la vista de forma inmediata; limita las actividades de la vida diaria de autocuidado.	Suspender inmediatamente BALVERSA™ y referir a EO. Si se resuelve (resolución completa y asintomáticos) dentro de 4 semanas, reanudar BALVERSA™ en 2 niveles inferiores de la dosis. Monitorear la recurrencia cada 1 a 2 semanas durante un mes. Considerar la discontinuación permanente de BALVERSA™ en caso de recurrencia.
Grado 4: Consecuencias que ponen en peligro la vista; ceguera (20/200 o peor).	Suspender permanentemente BALVERSA™. Monitorear hasta la resolución completa o la estabilización.

Acta No. 11 de 2019 SEMNINB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de la dosis para otras reacciones adversas

Se han observado cambios de la piel, mucosas y uñas con Balversa™.

Tabla 7: Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas con el uso de Balversa™

Gravedad de la reacción adversa ^a	BALVERSA™
Trastornos de las uñas	
Manejo de la dosis de BALVERSA™	
Grado 1	Continuar con la dosis actual.
Grado 2	Continuar con la dosis actual.
Grado 3	Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 a 2 semanas. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior.
Grado 4	Suspender BALVERSA™ hasta que se resuelva a = grado 1 o valor inicial y, luego, reiniciar BALVERSA™ en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior.
Trastornos de la piel	
Grado 1	Continuar con la dosis actual.
Grado 2	Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 semana. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior.
Grado 3 o 4	Suspender hasta por 28 días, con reevaluaciones semanales de la condición clínica. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior.
Mucositis	
Grado 1	Continuar con la dosis actual.
Grado 2	Continuar con la dosis actual. Considerar suspender si no mejora en 1 semana. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en el mismo nivel de dosis o 1 nivel de dosis inferior.
Grado 3 o 4	Suspender hasta por 28 días, con reevaluaciones semanales de la condición clínica. Cuando se resuelva a = grado 1 o valor inicial, reiniciar en 1 nivel de dosis inferior.

^a El ajuste de la dosis se graduó utilizando el Criterio de terminología común para eventos adversos del National Cancer Institute, (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004131 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181247857
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181247857

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, puesto que el interesado argumenta que el estudio fase II pivotal es suficiente, sin embargo reconoce que los resultados son promisorios y que se requieren estudios confirmatorios, prueba de lo cual es que informa que esta desarrollando un estudio clínico fase III con comparador activo. La Sala considera prudente esperar los resultados de dicho estudios para poder evaluar el balance beneficio riesgo y el impacto en calidad de vida.

3.1.1.13 KOZENIS 150 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20155484
Radicado : 20181253048 / 20191092439
Fecha : 17/05/2019
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 188.2mg de Succinato de Tafenoquina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas de liberación inmediata

Indicaciones:

KOZENIS está indicado en mayores de 16 años para la cura radical (prevención de recaídas) de la malaria provocada por Plasmodium vivax.

Contraindicaciones:

Kozenis está contraindicado en los siguientes casos:

- Deficiencia de G6PD.
- Embarazo.
- Lactancia de un bebé con deficiencia de G6PD o si se desconoce el estatus de G6PD del lactante.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a tafenoquina, otras 8-aminoquinolinas o cualquier componente de la formulación de Kozenis

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD

Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, es necesario realizar la prueba de G6PD antes de prescribir Kozenis. Se debe evitar la administración de Kozenis a pacientes con niveles de la enzima G6PD < 70% del normal. Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas clínicos de anemia hemolítica. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de presentar signos de anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

En estudios clínicos, se observaron elevaciones asintomáticas en la metahemoglobina. En caso de presentarse signos o síntomas de metahemoglobinemia, será necesario instituir la terapia apropiada. Se aconseja precaución en pacientes con deficiencia de la metahemoglobina reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótida (NADH).

Efectos psiquiátricos

En estudios clínicos de KOZENIS se han reportado reacciones adversas psiquiátricas autolimitantes de leves a moderadas (por ejemplo, ansiedad, sueños anormales). Aun cuando no hay reportes de reacciones adversas psiquiátricas serias después de una dosis única de 300 mg, han ocurrido casos de depresión y psicosis después de la administración de dosis únicas más altas (350 a 600 mg) de Kozenis, sobre todo en sujetos con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Trastornos serios psiquiátricos como psicosis y depresión han estado asociados con algunos agentes antimalaria de quinolina. Se aconseja precaución al administrar Kozenis a pacientes con historial pasado o presente o trastornos psiquiátricos serios.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

El perfil de reacciones adversas al medicamento se evaluó en 3 estudios aleatorios, doble ciegos, que incluyen un total de 483 pacientes a los que se les administró tafenoquina de 300 mg en una dosis oral única coadministrada con base de cloroquina (500 mg, 500 mg, 250 mg los días 1 a 3, respectivamente). Dos de estos estudios fueron controlados con placebo y el tercero fue controlado con activo. El perfil de seguridad también fue informado por estudios clínicos de apoyo, algunos de los cuales incluyeron voluntarios sanos que recibieron la dosis indicada. En el programa de desarrollo clínicos general, un total de 810 sujetos recibieron una dosis

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

única de tafenoquina de 300 mg (> 4000 sujetos recibieron Kozenis, incluso en otras dosis o esquemas).

A continuación, se presentan las reacciones adversas por clase de órgano – sistema corporal de MedDRA y por frecuencia.

Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
Poco común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	< 1 en 1,000

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase órgano - sistema	Muy común	Común	Poco común	Rara
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Hemoglobi na baja Metahemog lobina elevada		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema)
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Somnolencia	
Trastornos oculares			Fotofobia Queratopatía vortex	
Trastornos gastrointestin ales		Náusea Vómito		
Trastornos hepatobiliares			Alanina aminotransfera sa elevada	
Trastornos renales y urinarios		Creatinina sanguínea elevada		

Interacciones:

Kozenis es un inhibidor de los transportadores humanos OCT2 y MATE in vitro y potencialmente puede dar como resultado un incremento en la exposición a sus sustratos (por ejemplo, dofetilida). Existe un riesgo menor de acidosis láctica debida al incremento en la exposición a metformina secundaria al bloqueo de estos transportadores. Por tanto, se recomienda utilizar Kozenis con precaución si se toma al mismo tiempo que metformina. Los fármacos con índice terapéutico estrecho que

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



son sustratos de los transportadores renales OCT2 y MATE no se deben coadministrar (por ejemplo, fenformina, buformina, dofetilida, procainamida y pilsicainida).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Todos los pacientes se deben someter a la prueba para determinar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) antes de prescribirles Kozenis.

Kozenis deberá ser coadministrada con cloroquina el primero o segundo día de administración de la cloroquina.

Kozenis debe ser tomada con las comidas para incrementar la absorción sistémica y minimizar efectos secundarios gastrointestinales.

En caso de vómito durante los 60 minutos posteriores a la administración, es necesario repetir la dosis. La re-dosificación no debe intentarse más de una vez.

No hay información acerca del tratamiento repetido subsecuente de la infección por *P. vivax* recurrente con Kozenis después de la dosis inicial.

No se tienen datos sobre la coadministración de Kozenis con agentes antimalaria diferentes a cloroquina en pacientes con infección aguda por *P. vivax*. Es preciso considerar la guía oficial sobre el uso apropiado de medicamentos antimalaria en áreas donde no se recomienda la cloroquina.

Poblaciones

Adultos y adolescentes (16 años o más)

Se recomienda una dosis única de 300 mg (dos tabletas de tafenoquina de 150 mg).

Niños y adolescentes (hasta 16 años)

La seguridad y eficacia de Kozenis en niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido establecida.

Personas de la tercera edad (65 años o más)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Hay datos limitados acerca del uso de KOZENIS en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, no hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente que los pacientes adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola administración.

Insuficiencia hepática

Kozenis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que Kozenis se administra en una dosis única de una sola administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004304 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS01-IP102-1 allegado mediante radicado No. 20191092439
- Información para prescribir versión GDS01-IP102-1 allegado mediante radicado No. 20191092439

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto Basado en: GDS01/IP102-2 (24-mayo-2018) página 138. Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que en el texto de advertencias y precauciones debe anotar otro subtítulo para hacer referencia al posible efecto de clase sobre el intervalo QT.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.1.14. MYZENT 0.25 mg
MAYZENT 2 mg**

Expediente : 20154415
Radicado : 20181008438
Fecha : 09/05/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva

Contraindicaciones:
Ninguna

Precauciones y advertencias:
Infecciones Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Mayzent si el paciente contrae una infección grave.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Si se sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Mayzent. Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Mayzent 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda suspender el tratamiento con Mayzent desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

Edema macular En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento.

Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Mayzent es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia Frecuencia cardíaca Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6.

El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento. Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG])

Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento El inicio del tratamiento con Mayzent con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera.

Dosis de Mayzent por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan.

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada. El uso de Mayzent en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos.

Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada. Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT.

El inicio del tratamiento con Mayzent puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas.

Conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular.

En entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular.

Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase.

Fase inicial de tratamiento. Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent.

En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea 50 l.p.m.

Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento

Función hepática Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo.

En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática. Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent. Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Mayzent.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores. La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Retirada del tratamiento Después de retirar el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:
Serias:

Tipo RAM: HERPES ZOSTER
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 2.5

Tipo RAM: NEVUS MELANOCITICO
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 4.9

Tipo RAM: LINFOPENIA
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.3

Tipo RAM: CONVULSIONES
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.7

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo RAM: TEMBLOR
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.6

Tipo RAM: EDEMA MACULAR
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.8

Tipo RAM: BRADICARDIA
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.2

Tipo RAM: BLOQUEO A-V
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.6

Tipo RAM: HIPERTENSION
Frecuencia: Muy frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 12.6

No serias:

Tipo RAM: CEFALEA
Frecuencia: Muy frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 15.2

Tipo RAM: MAREO
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.8

Tipo RAM: NAUSEAS
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.7

Tipo RAM: DIARREA
Frecuencia: Frecuente
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.4

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tipo RAM: MUSCULO, DOLOR

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.3 (Dolor en una extremidad)

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 8.1

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 8.1

Tipo RAM: ASTENIA

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 2.5

Tipo RAM: ALTERACIÓN DE FUNCION HEPATICA

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 11.3

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Tipo: Medicamento

Descripción: Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Tipo: Medicamento

Descripción: Betabloqueantes

Tipo: Medicamento

Descripción: Vacunas

Tipo: Medicamento

Descripción: Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tipo: Medicamento

Descripción: Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Tipo: Medicamento

Descripción: Anticonceptivos orales

Tipo: Laboratorio

Descripción: Pruebas de laboratorio El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Mayzent. Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Myzent 0.25 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años

Cantidad: 250

Unidad de medida: μ g

Cada: 24

Unidad de tiempo: Hora(s)

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Myzent 2 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años

Cantidad: 2

Unidad de medida: mg

Cada: 24

Unidad de tiempo: Hora(s)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1 de 22 de agosto de 2018
- Declaración sucinta Versión 1 de 22 de agosto de 2018

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

3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1. PASURTA

Expediente : 20163321
Radicado : 20191093071
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa/pluma precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,7%/2,0%) y prurito (1,0%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^a	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección ^b	Frecuente
^a Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. ^b Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. No hubo ningún caso de abandono debido a las reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

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.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Cada dosis de 140 mg se administra mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pasurta en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente). Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Pluma precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la pluma precargada de Pasurta. Cada pluma precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Condición de venta: 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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191093071

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información de acuerdo a la Guía para el Diligenciamiento del Formato de Evaluación y

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Presentación y Formato de Evaluación y Presentación de Evaluación Farmacológica para Medicamentos Biológicos SEMNNIMB.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PANZYGA 100 mg/mL

Expediente : 20142117
Radicado : 20181048268 / 20181172350 / 20191089465
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los cuales los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase estable del mieloma múltiple que no responden a inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA Congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Trombocitopenia Primaria inmune (TPI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o que necesitan corregir la cuenta plaquetaria previo a cirugía.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Sólo se dispone de limitada experiencia del uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neuropatía Motora Multifocal (NMM).
- Enfermedad de Kawasaki.
-

Dosificación y Grupo etario:

Los esquemas posológicos recomendados se recogen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días. De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	o	acetilsalicílico.
	2 g/kg	En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.

Población pediátrica

El esquema posológico en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no difiere del de los adultos, dado que para cada indicación, el esquema posológico se determina en función del peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de las afecciones antes mencionadas.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019012685 con el fin de:

-Se revoque parcialmente la resolución No. 2019012685 por medio de la cual se aprobó la evaluación farmacológica para el producto PANZYGA 100 mg/mL específicamente en lo referente al esquema de dosificación aprobado para el producto, la cual dejó por fuera la dosificación recomendada para las indicaciones Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) y Neuropatía Motora Multifocal (NMM), ambas aprobadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de la referencia es la siguiente y no como se encuentra en el Acta No. 01 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.5:

Posología y vía de administración

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

El esquema de dosis y la dosis depende de la indicación.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la terapia de reemplazo puede tener que ser individualizado para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica a la dosis. Los siguientes esquemas terapéuticos se dan como una guía.

Terapia de reemplazo en los síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel estable de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 5-6 g/l. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para alcanzar el equilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg administrados una vez, seguido de al menos 0,2 g/kg administrado cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para conseguir un nivel estable de 5-6 g/l es del orden de 0,2 hasta 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el equilibrio varía de 3-4 semanas.

Los niveles estables deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar hacia niveles estables más altos.

La hipogammaglobulinemia y las infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los que los antibióticos profilácticos han fracasado; hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta que no han respondido a la vacunación neumocócica; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

La dosis recomendada es de 0.2–0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La dosis recomendada es de 0.2–0.4 g/kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles basales deben mantenerse por arriba de 5 g/l.

Trombocitopenia inmune Primaria (TIP)

Hay dos esquemas de tratamientos alternativos:

- 0.8–1g/kg dado el día uno; esta dosis puede ser repetida una vez en los primeros 3 días

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 0.4 g/kg diario por dos a cinco días.

El tratamiento puede ser repetido si hay recaídas.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día por 5 días.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La dosis inicial usual es 2g/kg dividido en 2 a 5 días consecutivos seguido de dosis de mantenimiento de 1 g/kg durante 1 a 2 días consecutivos cada 3 a 4 semanas.

Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

La dosis inicial usual es 2g/kg dividido en 2 a 5 días consecutivos seguido de dosis de mantenimiento de 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Enfermedad de Kawasaki

1.6–2.0 g/kg debe ser administrado en dosis divididas durante dos a cinco días o 2.0 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante allogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días. De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	Dosis inicial: 2 g/kg luego: 1 g/kg	en dosis divididas durante 2-5 días cada 3-4 semanas durante 1-2 días
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg luego: 1 g/kg o 2 g/kg	durante 2-5 días cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	2 g/kg	acetilsalicílico. En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.
--	--------	---

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos ya que la posología para cada indicación se da por el peso corporal y se ajusta a la evolución clínica de las condiciones anteriormente mencionadas.

3.2.2 ABXEDA

Expediente : 20152642
Radicado : 20181210745 / 20191066975
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Uso: Indicaciones etiquetadas

- Cáncer de cuello uterino, persistente/recurrente/ metastásico: Tratamiento del cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (en combinación con paclitaxel y cisplatino o topotecan).
- Cáncer colorrectal, metastásico: tratamiento de primera o segunda línea del cáncer colorrectal metastásico (CCR) (en combinación con quimioterapia basada en fluorouracilo); tratamiento de segunda línea de CRC metastásico (en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino) después de la progresión en un tratamiento de primera línea que contiene Bevacizumab.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Limitaciones de uso: No indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

- Glioblastoma, recurrente: tratamiento del glioblastoma recurrente
- Glioblastoma, progresivo: tratamiento del glioblastoma (como agente único) en pacientes con enfermedad progresiva
- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso: tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso (NSCLC) (en combinación con carboplatino y paclitaxel).
- Ovárico (epitelial), trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (Avastin): Enfermedad en estadio III o IV, después de una resección quirúrgica inicial: tratamiento de ovario epitelial en estadio III o IV, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario después de la resección quirúrgica inicial (en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de Bevacizumab como agente único).

Recurrente resistente al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con paclitaxel, doxorrubicina [liposomal] o topotecán) en pacientes que no recibieron más de 2 regímenes de quimioterapia previos.

Recurrente sensible al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con carboplatino y paclitaxel o con carboplatino y gemcitabina y luego seguido por un solo agente de Bevacizumab).

- Carcinoma de células renales, metastásico: Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (RCC) (en combinación con interferón alfa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Metástasis al SNC sin tratamiento
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Perforación/fístula gastrointestinal:** La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.
- **Insuficiencia cardíaca:** en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de $\geq 20\%$ o una disminución desde el inicio del 10% hasta $<50\%$ fue

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

- **Hemorragia:** La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis (≥ 2.5 ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.
- **Hipertensión:** Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
- **Reacciones a la infusión:** pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).

- **Mortalidad:** Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).
- **Fascitis necrosante:** se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.
- **Eventos adversos oculares:** se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).
- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):** según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).

- **Insuficiencia ovárica:** en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de β -HCG sérica positiva o nivel de FSH <30 mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab.
- **Síndrome de encefalopatía reversible posterior:** se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.
- **Proteinuria/síndrome nefrótico:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o > 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o > 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para ≥ 2 + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria ≥ 2 g / 24 horas; reanudar cuando < 2 g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.

- Tromboembolismo: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o ≥ 65 años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE).

- Complicaciones de cicatrización de heridas: La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; discontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

- Insuficiencia renal: se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr ≤ 60 ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).
- Problemas concurrentes de terapia con medicamentos: Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

Poblaciones especiales:

- Ancianos: los pacientes ≥ 65 años de edad tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos arteriales.
- Parámetros de monitoreo
 - ☐ Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura $\geq 2+$. Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.

□ AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).

□ Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).

□ Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.

• Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Porcentajes informados como monoterapia y como parte de los regímenes de quimioterapia de combinación. Algunos estudios solo informaron toxicidades hematológicas grados ≥ 4 y toxicidades no hematológicas grados ≥ 3 .

> 10%:

Cardiovascular: Hipertensión (19% a 42%), tromboembolismo venoso (secundario: 21%; con anticoagulantes orales), edema periférico (15%), hipotensión (7% a 15%), tromboembolismo venoso (8% a 14%), trombosis arterial (6%)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema nervioso central: fatiga (33% a 82%), dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (22% a 49%), mareos (13% a 26%), insomnio (21%), trastorno del gusto (14 % a 21%), neuropatía sensorial periférica (17% a 18%), ansiedad (17%), miastenia (13%)

Dermatológico: alopecia (6% a 32%), dermatitis exfoliativa (23%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), xeroderma (7%)

Endocrino y metabólico: insuficiencia ovárica (34%), hiperglucemia (26% a 31%), hipomagnesemia (24% a 27%), pérdida de peso (15% a 21%), hiponatremia (17% a 19%), hipoalbuminemia (11% a 16%), hipocalcemia (12%)

Gastrointestinal: náuseas (72%), dolor abdominal (33% a 61%), vómitos (33% a 52%), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (40%), diarrea (21% a 39%) , disminución del apetito (34% a 35%), estomatitis (15% a 33%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), inflamación de la mucosa (13% a 15%)

Genitourinario: proteinuria (4% a 36%, inicio mediano: 5,6 meses, tiempo medio de resolución: 6,1 meses), infección del tracto urinario (22%), dolor pélvico (14%)

Hematológico y oncológico: trombocitopenia (5% a 58%; grado 3/4: 40%), hemorragia (40%; grados 3/4: $\leq 7\%$), leucopenia (grados 3/4: 37%), hemorragia pulmonar (4% a 31%), neutropenia (12%; grados ≥ 3 : 8% a 27%, grado 4: 27%), hematoma (17%), linfocitopenia (12%; grados 3/4: 6%)

Infección: infección (55%; grave: 7% a 14%; neumonía, infección por catéter o infección de la herida)

Neuromuscular y esquelético: Artralgia (28% a 45%), mialgia (19% a 29%), dolor en las extremidades (25%), dolor de espalda (12% a 21%), disartria (8% a 14%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (13% a 16%)

Respiratorio: epistaxis (17% a 55%), infección del tracto respiratorio superior (40% a 47%), tos (26% a 30%), disnea (25% a 30%), rinitis alérgica (17%), dolor orofaríngeo (16%), sinusitis (7% a 15%), signo nasal y síntomas (trastorno de la mucosa: 14%), rinitis (3% a $> 10\%$)

Varios: complicación de la herida postoperatoria (incluida la dehiscencia, 1% a 15%)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalcemia (9%), hipocalcemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ($\leq 3\%$), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ($\leq 2\%$), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Ótico: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión (<3%), fistula ($\leq 2\%$)

1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ($\leq 3\%$), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ($\leq 2\%$), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Óticos: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión (<3%), fístula (≤2%)

<1%, post-comercialización y / o informes de casos:

Anafilaxia, úlcera anastomótica, angina de pecho, desarrollo de anticuerpos (anti-Bevacizumab y neutralizantes), fístula vesical, fístula broncopleurale, infarto cerebral, hemorragia conjuntival, endoftalmitis (infecciosa y estéril), ojo malestar, dolor ocular, fístula del conducto biliar, fascitis necrosante fulminante, perforación de la vesícula biliar, úlcera gastrointestinal, anemia hemolítica (microangiopática, cuando se usa en combinación con sunitinib), hemoptisis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, aumento de la presión intraocular, inflamación del segmento anterior del ojo (síndrome del segmento anterior tóxico) (Sato 2010), necrosis intestinal, inflamación intraocular (iritis, vitritis), trombosis mesentérica, infarto de miocardio, perforación del tabique nasal, síndrome nefrótico, hiperemia ocular, osteonecrosis de la mandíbula, pancitopenia, pérdida permanente de la visión, poliserositis, hipertensión pulmonar, fístula rectal, insuficiencia renal, fístula renal, microangiopatía trombótica renal, desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, sepsis, fístula traqueoesofágica, ataques isquémicos transitorios, fístula vaginal, alteración visual, hemorragia vítrea, opacidad vítrea.

Interacciones:

Antraciclinas: Bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las Antraciclinas. Evitar combinación

BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Evitar combinación

Belimumab: los anticuerpos monoclonales pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Belimumab. Evitar combinación

Derivados de bisfosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar. Controle la terapia

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cloranfenicol (oftálmico): puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

Clozapina: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de Clozapina. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Controle la terapia

Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona. Evitar combinación

Dipirona: puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, se puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia. Evitar la combinación

Promazina: puede potenciar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

Sorafenib: Bevacizumab puede potenciar el efecto adverso/tóxico de sorafenib. Específicamente, puede aumentar el riesgo de reacción de la piel de la mano y el pie. Controle la terapia

Sunitinib: Puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Bevacizumab. Específicamente, puede aumentar el riesgo de una forma específica de anemia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA). Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib. Evitar combinación

Vía de administración:
IV-Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Nota: No administrar BEVZ92 hasta al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida esté completamente cicatrizada.

BEVZ92 debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC):

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de BEVZ92, administrada como infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o de 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

BEVZ92 se administra además de la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguidos por BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 7.5 mg/kg o 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Se ha demostrado el beneficio clínico en pacientes con CPCNP con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Ovárico epitelial, trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de primera línea: BEVZ92 se administra además de carboplatino y paclitaxel durante hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido del uso continuado de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente: BEVZ92 se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, seguido del uso continuo de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/ kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bevacizumab en niños y adolescentes no han sido establecidas. No existe un uso relevante de Bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones otorgadas. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1, 5.2 y 5.3, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

El BEVZ92 no debe utilizarse en niños entre 3 años a 18 años con glioma recurrente o progresivo de grado alto debido a problemas de eficacia.

No se recomienda la reducción de la dosis para reacciones adversas. Si está indicado, la terapia debe interrumpirse permanentemente o suspenderse temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Método de administración:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos como una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

No debe administrarse como una inyección o bolo intravenoso.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Las infusiones de BEVZ92 no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002206 emitido mediante Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado presentó alcance mediante radicado 20191110825 del 12/06/2019.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 20191071260
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*
- *conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y las supervisiones adecuadas siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

No se ha evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como deficiencias de complementos terminales y asplenia funcional o anatómica. Es posible que en estos individuos no se produzca una respuesta inmune adecuada.

Protección contra la Enfermedad Meningocócica

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses

Un mes posterior a la dosis, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses.

Se asoció una dosis única a valores de ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) más bajos frente a los grupos W-135 e Y, en comparación con dos dosis administradas con intervalos de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (consulte “Efectos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Farmacodinámicos”). Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos. Se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses si se anticipa que un niño pequeño pueda estar en un riesgo particular de padecer la enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y. Respecto a la disminución de anticuerpos contra

MenA o MenC después de una primera dosis de Nimenrix en niños de 12 a 23 meses, consulte el apartado Persistencia de valores de anticuerpos bactericidas en suero.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA) (consulte “Efectos Farmacodinámicos”). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y (consulte “Efectos Farmacodinámicos”).

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos,

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

Reacciones Adversas Generalizadas

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10.000$

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Muy común: pérdida del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Muy común: irritabilidad

Poco común: insomnio, llanto

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza

Poco común: hipoestesia, mareos

Trastornos Gastrointestinales

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*)

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Poco común: prurito, erupción**

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga

Común: hematoma en el lugar de la inyección*

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia)

Datos Posteriores a la Comercialización

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna.

Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y Haemophilus influenzae de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o Haemophilus influenzae de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad

Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad.

Individuos desde los 12 Meses de Edad

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix.

Condición de venta: 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 la

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191112101 del 13/06/2019.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1 USO NO INCLUIDO EN EL REGISTRO SANITARIO - UNIRS - CARBOPLATINO

Radicado : 20191108670 / 20191108673

Fecha : 10/06/2019

Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Carboplatino, polvo liofilizado 450 mg por vía intravenosa:

- Indicación: Cáncer de esófago
Grupo etario: Adultos
Dosificación:
Carboplatino 2 AUC día 1, 8, 14, 22 y 29 más Paclitaxel 50 mg/m² concomitante con radioterapia.
Carboplatino 5 AUC día 1, 8, 15, 22 y 29 por 1 ciclo (en combinación con Paclitaxel)
- Indicación: Cáncer de endometrio en adultos
Grupo etario: Adultos
Dosificación: Carboplatino 4 - 6 AUC día 1 cada 21 días por 6 – 8 ciclos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada y analizada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente la siguiente indicación:

- **Indicación:** como terapia neoadyuvante en asociación con paclitaxel y radicoterapia para cáncer resecable de esófago o de la unión gástricoesofágica como
Grupo etario: Adultos
Dosificación:
Carboplatino 2 AUC día 1, 8, 14, 22 y 29 más Paclitaxel 50 mg/m² concomitante con radioterapia.
Carboplatino 5 AUC día 1, 8, 15, 22 y 29 por 1 ciclo (en combinación con Paclitaxel)

Para la indicación de Cáncer de endometrio en adultos y Cáncer no resecable de esófago, el interesado debe allegar información que la sustente.

3.4.1.2 USO NO INCLUIDO EN EL REGISTRO SANITARIO - UNIRS - CAPECITABINA

Radicado : 20191108674 / 20191108676
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Capecitabina, tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen liberación del fármaco, 500 mg por vía oral:

- **Indicación:** Cáncer hepatobiliar
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 1250 mg/m² días 1 – 14 cada 21, por 8 ciclos
- **Indicación:** Tumores Neuroendocrinos
Grupo etario: Adultos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación: 750mg/m² dos veces al día (en combinación con temozolamida) día 1 a 14 cada 4 semanas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional, dado que la documentación allegada hace referencia a estudios sin grupo control de escasa casuística sin que se evidencie claramente la eficacia del producto de la referencia en las indicaciones propuestas.

3.4.1.3 USO NO INCLUIDO EN EL REGISTRO SANITARIO - UNIRS - ETANERCEPT

Radicado : 20191108669
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Etanercept, polvo liofilizado, 25 mg por vía subcutánea:

- Indicación: Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped refractaria a esteroides
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 25 mg SC, dos veces por semana.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional, dado que la documentación allegada hace referencia a estudios de escasa casuística sin que se evidencie claramente la eficacia del producto de la referencia en las indicaciones propuestas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.4 USO NO INCLUIDO EN EL REGISTRO SANITARIO - UNIRS - OXALIPLATINO

Radicado : 20191108685 / 20191108683

Fecha : 10/06/2019

Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Oxaliplatino, sin forma farmacéutica, 100 mg por vía intravenosa:

- Indicación: Cáncer testicular refractario
Grupo etario: Adultos
Dosificación:
130 mg/m² I.V cada 21 días por 6 ciclos o hasta aparición de toxicidad o progresión de la enfermedad.
En combinación con Gemcitabina.
- Indicación: Cáncer ovárico avanzado
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 130 mg/m² I.V en dos horas. Día 1 cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional puesto que para la indicación de cáncer testicular la información corresponde a estudios fase II, sin comparador, poca casuística, sin evidencia comparativa de los desenlaces de acuerdo al estado del arte actual y a estudios de reporte de casos.

Para la indicación de cáncer ovárico no se allega información, se debe allegar información clínica.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.5 USO NO INCLUIDO EN EL REGISTRO SANITARIO - UNIRS - IMATINIB

Radicado : 20191108681
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Imatinib, tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen liberación del fármaco, 100 mg por vía oral:

- Indicación: Leucemia linfoblástica aguda filadelfia positiva (LLA Ph+) en primera o segunda línea, recidivante o resistente al tratamiento en combinación con quimioterapia. (Hyper CVAD + Imatinib)
Grupo etario: Adultos
Dosificación: 600 mg día

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no aporta estudios en LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento en terapia combinada con quimioterapia (Hyper CVAD + Imatinib). Se le recuerda al interesado que en el registro sanitario se encuentra aprobada la indicación tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (LLA PH+), integrada en la quimioterapia, por tanto el interesado debe precisar cuál es el alcance de la nueva indicación y soportar con la evidencia clínica pertinentes.

3.4.1.6 XALKORI® 200MG CAPSULAS XALKORI® 250MG CÁPSULAS

Expediente : 20083808 / 20091271
Radicado :
20181167622 / 20191059934 / 20191080005
20181167625 / 20191059922 / 20191080006
Fecha : 30/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada capsula dura contiene 200mg de Crizotinib

Cada capsula dura contiene 250mg de Crizotinib

Forma farmacéutica:

Cápsula dura

Indicaciones:

Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado con estado funcional ECOG 0-2, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico).

Contraindicaciones:

Para el expediente 20083808

Nuevas contraindicaciones:

La utilización de Crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca

En los estudios clínicos con Crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben Crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

Adicionalmente, en la información para prescribir en el ítem de efectos no deseados se debe mantener "ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 54 (31%) y 26 (15%) de los pacientes tratados con Crizotinib en el estudio de asignación aleatoria fase 3 1007, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 11 (6%) de los pacientes con Crizotinib.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 14 (12%) pacientes y en 6 (5%) pacientes en el estudio 1001, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 3 (3%) pacientes en el estudio 1001.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 212 (23%) pacientes y en 116 (12%) pacientes en el estudio 1005, respectivamente. Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador que dieron como resultado una interrupción permanente en 45 (5%) pacientes en el estudio 1005."

Para el expediente 20091271

Nuevas contraindicaciones:

La utilización de Crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca

En los estudios clínicos con Crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben Crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016604 y al Auto No. 2018016608 emitidos mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDSv23.0_23Mayo2018_v1.
- Información para prescribir versión CDSv23.0_23Mayo2018_v1.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas.

Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Crizotinib es indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado, ROS1-positivo.

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio.

La evaluación del NSCLC positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Posología Recomendada.

El programa de dosis recomendado de XALKORI es de 250 mg dos veces al día (500 mg al día) que se toma de forma continua.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde, a menos que pasen menos de 6 horas hasta la próxima dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE ^b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar a la misma pauta posológica.
Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar <u>a la siguiente dosis más baja c.d.</u>

- Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo infecciones oportunistas)
- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)
- En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 discontinuar permanentemente.
- Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE ^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina	Suspender hasta obtener una recuperación Grado

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤ 1 de bilirrubina total	≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST. con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente
Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤ 1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.
Bradicardia de Grado 4 ^{e,t} (Que amenaza la vida)	Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día ^c, una vez se haya dado la recuperación a Grado ≤ 1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	monitoreo frecuente.
--	----------------------

- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
- En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado > 3 , discontinuar permanentemente.
- Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, discontinuar durante la evaluación.
- No atribuible a la progresión NSCLC, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (NCI), que recibieron dosis múltiples de Crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de Crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST $>$ Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total $\leq$ LSN o cualquier AST y bilirrubina total $>$ LSN pero $\leq 1,5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a Crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de Crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de Crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a Crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de Crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de Crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de Crizotinib.

Insuficiencia Renal:

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leve ($60 \leq$ aclaramiento de creatinina $[CLcr] < 90$ mL / min) o moderada ($30 \leq CLcr < 60$ mL / min), ya que el análisis farmacocinético de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición al Crizotinib en estado estacionario en estos pacientes. Las concentraciones plasmáticas de crizotinib pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal grave ($CLcr < 30$ ml / min). La dosis inicial de crizotinib debe ajustarse a 250 mg por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave que no requieran diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día según la seguridad y la tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos. No hay datos disponibles.

Ancianos:

No se requiere un ajuste de la dosis inicial

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización.

Hepatotoxicidad.

Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($< 2 \times$ LSN) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2. Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento.

Prolongación del Intervalo QT.

Se ha observado una prolongación de QTc en estudios clínicos en pacientes tratados con crizotinib, lo que puede aumentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, Torsade de Pointes) o muerte súbita.

Los beneficios y los riesgos potenciales del crizotinib deben considerarse antes de comenzar el tratamiento en pacientes con bradicardia preexistente, con antecedentes o predisposición a la prolongación del QTc, que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante y / o alteraciones electrolíticas. El crizotinib debe administrarse con precaución en estos pacientes y se requiere un control periódico de electrocardiogramas (ECG), electrolitos y función renal.

Cuando use crizotinib, el ECG y los electrolitos (p. Ej., Calcio, magnesio, potasio) deben obtenerse lo más recientemente posible, previo a la primera dosis, y se recomienda un control periódico con ECG y electrolitos, especialmente al inicio del tratamiento en caso de vómitos, diarrea, deshidratación o alteración de la función renal. Corrija los electrolitos según sea necesario. Si el QTc aumenta en mayor o igual a 60 ms desde la línea de base pero QTc es <500 ms, se debe suspender el uso de crizotinib y consultar un cardiólogo. Si el QTc aumenta a más de o igual a 500 mseg, debe consultar inmediatamente al cardiólogo. Para pacientes que desarrollen prolongación QTc.

Bradicardia

La bradicardia de causalidad total se informó en estudios clínicos en el 13% de los pacientes tratados con crizotinib. Se puede presentar bradicardia sintomática (p. Ej., Síncope, mareos, hipotensión) en pacientes que reciben crizotinib. El efecto completo de crizotinib en la reducción de la frecuencia cardíaca puede no desarrollarse hasta



varias semanas después de comenzar el tratamiento. Evite usar crizotinib en combinación con otros agentes bradicárdicos (por ejemplo, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio que no sean dihidropiridinas, como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) en la medida de lo posible, debido al mayor riesgo de bradicardia sintomática. Monitorear el ritmo cardíaco y la presión arterial regularmente. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática.

Insuficiencia renal

Si los pacientes tienen insuficiencia renal grave que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, la dosis de crizotinib debe ajustarse.

Neutropenia y leucopenia:

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Perforación gastrointestinal:

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Efectos renales:

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión:

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

Nuevas reacciones adversas

Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con NSCLC positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes. Estos pacientes recibieron una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N=53), la duración mediana del

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 3 se presentan por clasificación de órganos y sistemas, y categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)

Infrecuente ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)

Muy raro ($< 1 / 10.000$)

Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con NSCLC Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d <u>Disgeusia</u>		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Sincope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
Trastornos <u>Hepatobiliares</u>	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema ^a Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médica se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.

- ^a Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
- ^b Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
- ^c Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
- ^d Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, prasincope).
- ^e Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
- ^f Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
- ^g Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
- ^h Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
- ⁱ Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
- ^j Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
- ^k Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
- ^l Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
- ^m Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 pacientes tratados con crizotinib.

Efectos Gastrointestinales.

Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones.

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis (Sección 4.2).

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones.

Nuevas interacciones

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de



pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacin, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con precaución si se administra en combinación con otros productos bradicárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que por el momento la información no es suficiente para evaluar el verdadero balance beneficio riesgo, dado que la respuesta presentada al concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., no permite analizar los beneficios de los objetivos primarios con comparadores así sea históricos. Especialmente en aspectos de sobrevida global, por tanto se recomienda negar la solicitud de la nueva indicación hasta que se obtengan datos con mayor tiempo de seguimiento.

3.4.1.7 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906
Radicado : 20181241621 / 20191093345
Fecha : 17/05/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asma: indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista β_2 de acción prolongada inhalados) en:

- pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción corta inhalados "según las necesidades" ó

- pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas β_2 de acción prolongada inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc): indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con epoc con un volumen espiratorio forzado en un segundo (fev1) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad (alergia) a la budesónida, al formoterol o a la lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas lácticas).

Nuevas advertencias y precauciones:

Se recomienda que la dosis se reduzca progresivamente cuando el tratamiento se interrumpa y no se debe detener abruptamente.

Si el tratamiento resulta ineficaz para los pacientes, o excede la dosis máxima recomendada de symbicort®, se debe buscar atención médica (consulte la sección posología y método de administración). Un deterioro repentino y progresivo del control de asma o epoc es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, se debe evaluar la necesidad de un aumento de la terapia con corticosteroides, p. Ej., un curso de tratamiento con corticosteroides orales o antibióticos si existe una infección.

Se debe advertir a los pacientes que tengan su inhalador de rescate disponible en todo momento, ya sea symbicort® (para pacientes con asma que usen symbicort® como terapia de mantenimiento y de alivio) o un broncodilatador de rápida acción separado (para todos los pacientes que usan symbicort® únicamente como terapia de mantenimiento).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe recordar a los pacientes que utilicen su dosis de mantenimiento de symbicort® según lo recetado, incluso cuando estén asintomáticos. No se ha estudiado el uso profiláctico de symbicort®, p. Ej. Antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de symbicort® deben tomarse como respuesta a los síntomas del asma; no están destinadas para uso profiláctico habitual, p. Ej. Antes de hacer ejercicio. Para dicho uso, se debe considerar un broncodilatador de rápida acción separado.

Una vez controlados los síntomas del asma, se debe considerar reducir la dosis de symbicort® de manera gradual. Es importante evaluar periódicamente a los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe usarse la dosis eficaz más baja de symbicort®.

No se debe iniciar a los pacientes con symbicort® durante una exacerbación o si el asma presenta un empeoramiento significativo o agudo.

Pueden producirse exacerbaciones y eventos adversos graves relacionados con el asma durante el tratamiento con symbicort®. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que soliciten asesoramiento médico si los síntomas del asma permanecen sin control o empeoran tras el inicio de symbicort®.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre el uso de symbicort® turbuhaler® en pacientes con epoc con un $vef1 > 50$ % del valor previsto normal anterior al broncodilatador y con un $vef1 < 70$ % del valor previsto normal posterior al broncodilatador.

Como con otra terapia para inhalación, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de sibilancias luego de la dosis. Si el paciente presenta un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir la administración de symbicort® de inmediato. Debe evaluarse al paciente y se debe instituir una terapia alternativa, de ser necesario. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de rápida acción y debe ser tratado inmediatamente.

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, en particular en dosis altas recetadas durante períodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con el tratamiento de inhalación que con los corticosteroides orales. Algunos posibles efectos sistémicos podrían incluir síndrome de cushing, características similares al síndrome de cushing, supresión suprarrenal,

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menor frecuencia, una variedad de efectos psicológicos y conductuales que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (en particular en niños).

Se recomienda que la altura de los niños que reciben el tratamiento prolongado con los corticosteroides inhalados sea regularmente monitoreada. Si hay retraso en el crecimiento, se debe reevaluar la terapia con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides inhalados. Los beneficios de la terapia con corticosteroides y los posibles riesgos de supresión del crecimiento deben sopesarse con cuidado. Además, se debe evaluar derivar al paciente a un pediatra especialista en enfermedades respiratorias.

Los datos limitados de los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesónida inhalada finalmente alcanzarán su altura objetivo en la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto generalmente ocurre dentro del primer año de tratamiento.

Se deben considerar los posibles efectos en la densidad ósea, en especial, en pacientes con dosis altas durante períodos prolongados que tengan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis. Los estudios a largo plazo con budesónida inhalada en niños a dosis medias diarias de 400 microgramos (dosis medida) o en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado ningún efecto significativo en la densidad mineral ósea. No hay información disponible con respecto al efecto de symbicort® en dosis más altas.

Si existe algún motivo para suponer que la función suprarrenal está disminuida por una terapia sistémica con esteroides anterior, se debe tener cuidado al transferir a los pacientes a la terapia con symbicort®.

Los beneficios de la terapia con budesónida inhalada normalmente minimizarían la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de los esteroides orales pueden estar en riesgo de una reserva suprarrenal disminuida durante un tiempo considerable. La recuperación puede llevar una cantidad de tiempo considerable luego de finalizar la terapia con esteroides orales y, por lo tanto, los pacientes dependientes de los esteroides orales que son transferidos a budesónida inhalada pueden seguir en riesgo de una función suprarrenal disminuida durante un

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tiempo considerable. En dichas circunstancias, la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (hypothalamic-pituitary-adrenal, hpa) debe ser monitoreada regularmente.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados, particularmente más altos que las dosis recomendadas, también pueden resultar en una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, se debe evaluar una cobertura sistémica adicional de corticosteroide durante períodos de estrés como infecciones graves o cirugía electiva. Una rápida reducción de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que se pueden observar en una crisis suprarrenal aguda pueden ser algo vagos, pero pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o budesónida inhalada no debe detenerse de forma abrupta.

Durante la transferencia de la terapia oral a symbicort®, se experimentará una acción de los esteroides sistémicos generalmente menor que puede resultar en la aparición de síntomas de alergia o artritis, como rinitis, eczema y dolor muscular y en las articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas afecciones. Se debe sospechar un efecto glucocorticosteroide general insuficiente si, en casos raros, ocurren síntomas como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En estos casos, algunas veces es necesario un aumento temporal de la dosis de glucocorticosteroides orales.

Para minimizar el riesgo de infección por candida bucofaríngea, se le debe ordenar al paciente que se enjuague la boca con agua luego de inhalar la dosis de mantenimiento. Si ocurre la candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua luego las inhalaciones que sean necesarias.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores de cyp3a4 fuertes. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración de los fármacos que interactúan debe ser lo más largo posible. En pacientes que usan inhibidores de cyp3a4 fuertes, no se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio con symbicort®.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al administrar symbicort® en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes con prolongación del intervalo qtc. El formoterol en sí mismo puede inducir la prolongación del intervalo qtc.

La necesidad y la dosis de corticosteroides inhalados se debe volver a evaluar en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente, o con infecciones fúngicas y virales de las vías respiratorias.

Podría producirse una hipopotasemia potencialmente grave como consecuencia de dosis altas de agonistas de beta2. El tratamiento concomitante de agonistas de beta2 con fármacos que pueden inducir la hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico, p. Ej., derivados de xantina, esteroides y diuréticos, puede contribuir a un posible efecto hipopotasémico del agonista de beta2. Se recomienda tener una particular precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma grave aguda ya que el riesgo asociado puede aumentar por la hipoxia y en otras afecciones cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia. Se recomienda que los niveles de potasio sérico se monitoreen durante estas circunstancias.

En cuanto a todos los agonistas de beta2, se deben considerar controles adicionales de glucemia en pacientes diabéticos.

Symbicort® turbuhaler® contiene lactosa (<1 mg/inhalación). Esta cantidad normalmente no causa problemas en personas intolerantes a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas lácticas, que pueden provocar reacciones alérgicas.

Estudios clínicos y metaanálisis indican que el tratamiento de la epoc con corticosteroides inhalados puede producir un aumento del riesgo de neumonía. Sin embargo, el riesgo absoluto para la budesónida es pequeño. Un metaanálisis de 11 ensayos a doble ciego de epoc, que incluyeron 10.570 pacientes, no demostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de neumonía en pacientes tratados con budesónida (con o sin formoterol) en comparación con los tratamientos que no contienen budesónida (placebo o formoterol). La tasa de incidencia de neumonía

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se registró como un evento adverso grave fue de 1,9 % al año en los tratamientos que contienen budesónida y de 1,5 % al año en los tratamientos que no contienen budesónida. El cociente de riesgos combinado que compara todos los tratamientos que contienen budesónida con aquellos que no contienen budesónida fue de 1,15 (ic del 95 %: 0,83, 1,57). El cociente de riesgos combinado que compara budesónida/formoterol con formoterol o placebo fue de 1,00 (ic del 95 %: 0,69, 1,44). No se ha establecido ninguna relación causal con los productos que contienen budesónida.

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un laba solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005548 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Clave 1-2019
- Inserto para el paciente: Fuente: Doc ID-003951270 Versión 2.0

Nuevas indicaciones

Asma

Symbicort® Turbuhaler® está indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para tratamiento del asma para lograr su control general, incluyendo la prevención y rescate de los síntomas, como también la reducción del riesgo de exacerbaciones.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma, cuando sea apropiado el uso de corticosteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) <70% del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

La dosis de Symbicort Turbuhaler se debe individualizar de acuerdo con la severidad de la enfermedad.

Asma

Symbicort se puede usar según diferentes enfoques del tratamiento:

- A. Symbicort como tratamiento antiinflamatorio y de rescate.
 - B. Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento.
- Como una alternativa, Symbicort se puede usar en una terapia a dosis fija:

- C. Symbicort como terapia de mantenimiento.

A. Symbicort como terapia antiinflamatoria y de rescate (pacientes con enfermedad leve):

Symbicort es administrado a necesidad para el alivio de los síntomas del asma cuando ocurran, y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio (o para prevenir síntomas en aquellas circunstancias reconocidas por el paciente como precipitantes de un ataque de asma). El componente formoterol en Symbicort Turbuhaler provee inicio rápido de acción (dentro de 1-3 minutos) con broncodilatación prolongada (al menos 12 horas después de una sola dosis) en obstrucción reversible de las vías aéreas. Se debe recomendar a los pacientes que siempre tengan Symbicort disponible para el alivio de los síntomas.

Estudios clínicos han demostrado que el tratamiento antiinflamatorio y de rescate con Symbicort provee reducciones significativas en las exacerbaciones severas, y que fue estadísticamente superior para el control diario de los síntomas del asma, comparado con una terapia con β_2 agonista de acción corta.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada:

Los médicos deben comentar con los pacientes los patrones de exposición a alérgenos y ejercicio, y tenerlos en cuenta al recomendar la frecuencia de la dosis.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): Los pacientes se deben administrar 1 inhalación a necesidad en respuesta a los síntomas y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgeno o ejercicio para controlar el asma. Si los síntomas persisten después de unos pocos minutos, se debe administrar una inhalación adicional. No se deben administrar más de 6 inhalaciones en una ocasión individual.

Normalmente no se requiere una dosis total diaria de más de 8 inhalaciones, aunque se puede usar una dosis total diaria hasta de 12 inhalaciones temporalmente. Los pacientes que usen más de 8 inhalaciones diarias se deben volver a evaluar en busca de explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

Niños menores de 12 años: No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Symbicort como terapia antiinflamatoria y de rescate en niños menores de 12 años.

B. Symbicort como antiinflamatorio y de rescate más terapia de mantenimiento:

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado y β_2 agonista de acción prolongada, Symbicort es administrado como terapia antiinflamatoria y rescate y, además, los pacientes se administran una dosis diaria de mantenimiento de Symbicort. Las inhalaciones a necesidad proveen rescate rápido de los síntomas y mejor control global del asma. Se debe recomendar a los pacientes que tengan Symbicort disponible en todo momento para el rescate de los síntomas. No se requiere un inhalador adicional para el rescate de los síntomas.

Estudios clínicos han demostrado que Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento provee reducciones clínicamente representativas de las exacerbaciones severas, manteniendo al mismo tiempo el control de los síntomas, comparado con Symbicort como terapia de mantenimiento con un broncodilatador de acción corta adicional.

Dosis recomendada:

Los médicos deben comentar con los pacientes los patrones de exposición a alérgenos y de ejercicio, y tenerlos en cuenta al recomendar la frecuencia de la dosis.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos y adolescentes (12 años y mayores): Los pacientes se deben administrar 1 inhalación a necesidad en respuesta a los síntomas y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio para controlar el asma. Si los síntomas persisten después de unos pocos minutos, se debe administrar una inhalación adicional. No se deben administrar más de 6 inhalaciones en una ocasión individual. Los pacientes también se deben administrar la dosis de mantenimiento recomendada, que es de 2 inhalaciones por día, administradas como una inhalación en la mañana y en la noche, o como 2 inhalaciones ya sea en la mañana o en la noche. Para algunos pacientes, puede ser apropiada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día.

Normalmente no se requiere una dosis total diaria de más de 8 inhalaciones, aunque se puede usar una dosis total diaria hasta de 12 inhalaciones temporalmente. Si el paciente experimenta deterioro de los síntomas después de administrar la terapia de mantenimiento apropiada e inhalaciones adicionales a necesidad, se debe volver a evaluar en busca de explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

Niños menores de 12 años: El uso de Symbicort como antiinflamatorio y rescate más terapia de mantenimiento no es recomendado en niños.

C. Symbicort como terapia de mantenimiento (dosis fija):

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado y β_2 agonista de acción prolongada, Symbicort se administra como tratamiento a una dosis fija diaria, con un broncodilatador de acción corta adicional para el rescate de los síntomas. Se debe recomendar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su broncodilatador de acción corta adicional para el rescate de los síntomas.

Dosis recomendada:

Adultos (18 años y mayores): 1-2 inhalaciones dos veces al día. En algunos casos se pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o temporalmente durante el empeoramiento del asma.

Adolescentes (12-17 años): 1-2 inhalaciones dos veces al día.

Niños menores de 12 años: El uso de Symbicort como terapia de mantenimiento no es recomendado en niños.

Cuando se haya logrado el control, se debe titular la dosis hasta la mínima a la cual se mantenga el control efectivo de los síntomas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EPOC

Adultos (18 años y mayores): 2 inhalaciones dos veces al día.
Dosis máxima diaria: 4 inhalaciones.

Información general

Si los pacientes se administran Symbicort como terapia de mantenimiento, deben recibir instrucción de administrar la dosis de mantenimiento de Symbicort Turbuhaler, incluso cuando estén asintomáticos, para obtener un beneficio óptimo.

No existen requerimientos especiales de dosificación para pacientes ancianos.

No existen datos disponibles sobre el uso de Symbicort en pacientes con alteración hepática o renal. Considerando que budesonida y formoterol son eliminados principalmente a través de metabolismo hepático, se podría esperar una exposición aumentada en pacientes con enfermedades hepáticas severas.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o la lactosa inhalada

Nuevas precauciones y advertencias

- Disminuir paulatinamente la dosis al suspender el tratamiento ya que no debe cesarse abruptamente su administración. No se debe considerar la posibilidad de retirar por completo los corticosteroides inhalados, a menos que se requiera temporalmente confirmar el diagnóstico de asma.
- Consultar al médico si el tratamiento es ineficaz, si hay deterioro repentino y progresivo de los síntomas o si excede la dosis máxima recomendada.
- Los pacientes deben tener su inhalador de rescate disponible en todo momento y usar la dosis de mantenimiento de Symbicort® prescrita inclusive si están asintomáticos.
- Se debe considerar reducir la dosis de manera gradual cuando los síntomas del asma se encuentren controlados.
- Para el tratamiento de exacerbaciones severas, un producto combinado de corticosteroide inhalado y β_2 agonista de acción prolongada solamente no es suficiente.
- No hay datos disponibles de uso del producto en pacientes con EPOC con un VEF1 > 50 % del valor previsto normal anterior al broncodilatador y con un VEF1 < 70 % del valor previsto normal posterior al broncodilatador
- En caso de broncoespasmo paradójico, interrumpir el producto de inmediato, evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa de ser necesario.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado particularmente con dosis altas durante periodos prolongados. Esto es menos probable que con los corticosteroides orales.
- Monitorear crecimiento en pacientes pediátricos. Si hay retraso en crecimiento, reevaluar la terapia para reducir dosis de corticosteroides inhalados.
- Considerar posibles efectos en la densidad ósea, especialmente cuando se usan dosis altas durante largo tiempo en pacientes con riesgo coexistente de osteoporosis.
- En caso de suponer función suprarrenal disminuida por uso previo de esteroides orales, tener precaución al transferir pacientes a terapia con el producto. Monitorear regularmente la función del eje hipotalámico-hipófisis -suprarrenal en estos pacientes.
- Si el paciente transferido de la terapia oral al producto experimenta acción de los esteroides sistémicos menor con síntomas de alergias ó artritis, como rinitis, eczema, dolor muscular y en articulaciones, iniciar tratamiento específico para estas afecciones. En algunos casos puede ser necesario un aumento de la dosis temporal de corticosteroides orales.
- Para reducir riesgo de candidiasis bucofaringea, enjuagar la boca con agua luego de inhalar el producto.
- Evitar el tratamiento concomitante con el itraconazol y el ritonavir u otros potentes inhibidores de la enzima CYP3A4
- Administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurismas u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa y pacientes con prolongación del intervalo QTc.
- Reevaluar dosis y necesidad de corticosteroides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente, con infecciones fúngicas y virales de las vías respiratorias.
- El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda.
- Se ha reportado aumento del riesgo de neumonía en pacientes en tratamiento de EPOC con corticosteroides inhalados, sin embargo, no se ha establecido una relación causal con los productos que contienen budesonida.
- Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma

Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar remitirlo a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseados

Como Symbicort® contiene tanto budesónida como formoterol, puede ocurrir el mismo patrón de efectos no deseados que el que se registró para estas sustancias por separado. No se observó un aumento de la incidencia de las reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos compuestos. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco más frecuentes son los efectos secundarios farmacológicamente predecibles de la terapia con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , como temblores y palpitaciones. Estas tienden a ser leves y, generalmente, desaparecen después de unos pocos días de tratamiento.

A continuación, se muestran las reacciones adversas que se han asociado con la budesónida o el formoterol, ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1

SOC (Sistema de clasificación de órganos)	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infecciones por <i>Candida</i> en la orofaringe Neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmunitario	Rara	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y demoradas, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endócrinos	Muy rara	Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
Trastornos metabólicos y alimenticios	Rara	Hipopotasemia
	Muy rara	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad, trastornos del sueño.
	Muy rara	Depresión, cambios conductuales (predominantemente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, temblores
	Poco frecuente	Mareos
	Muy rara	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
	Muy rara	Cataratas y glaucoma
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy rara	Angina de pecho. Prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy rara	Variaciones en la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Irritación leve en la garganta, tos, ronquera
	Rara	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Calambres musculares

La infección por *Candida* en la orofaringe se debe a la eliminación farmacológica. Recomendar al paciente que se enjuague la boca con agua luego de cada dosis de mantenimiento minimizará el riesgo. La infección por *Candida* bucofaríngea usualmente responde a un tratamiento antimicótico tópico sin la necesidad de interrumpir el corticosteroide inhalado. Si ocurre la candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua luego las inhalaciones que sean necesarias.

Como con otra terapia para inhalación, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico en casos muy raros, los cuales afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciendo un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Symbicort®, el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario.

Pueden producirse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, en particular, en dosis altas recetadas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características similares al síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento de la susceptibilidad a infecciones y disminución de la capacidad de adaptación a estrés. Los efectos probablemente dependen de la dosis, el tiempo de exposición, la exposición concomitante y previa a esteroides y la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas adrenérgicos β_2 puede producir un aumento de los niveles de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos en sangre.

Población pediátrica

Se recomienda monitorear regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción Interacciones farmacocinéticas

Es probable que inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de proteasas del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de budesónida, y debe evitarse el uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y de budesónida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). En pacientes que usan inhibidores de CYP3A4 potentes, no se recomienda la terapia antiinflamatoria y de rescate con Symbicort®.

El inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, 200 mg una vez al día, aumentó los niveles plasmáticos de budesónida de administración oral concomitante (dosis única de 3 mg) en un promedio de seis veces. Cuando se administró ketoconazol 12 horas después de la budesónida, la concentración había aumentado, en promedio, solo tres veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el aumento de los niveles plasmáticos. Datos limitados sobre esta interacción para budesónida inhalada en dosis alta indican que el aumento considerable de los niveles plasmáticos (en promedio, de cuatro veces) puede ocurrir si itraconazol, 200 mg una vez al día, se administra de forma concomitante con la budesónida inhalada (dosis única de 1000 µg).

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueadores adrenérgicos beta pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Por lo tanto, Symbicort® no debe administrarse junto con bloqueadores adrenérgicos beta (incluidas gotas para ojos), a menos que haya razones de fuerza mayor.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol pueden afectar la tolerancia cardíaca de los simpaticomiméticos de beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, entre ellos, agentes con propiedades similares, como furazolidona y procarbazona, pueden causar reacciones hipertensivas.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay un mayor riesgo de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos ó anticolinérgicos puede tener un posible efecto aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar la disposición a tener arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

La hipopotasemia puede producirse por la terapia con agonistas de beta2 y puede potenciarse con el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticosteroides y diuréticos.

No se ha observado que la budesónida o el formoterol interactúen con ningún otro fármaco utilizado en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra evidencia clínica suficiente de las ventajas de la asociación versus el uso de la monoterapia con budesonida y de las ventajas de utilizar como terapia de rescate para las crisis asmáticas de un SABA versus un LABA.

La Sala reconoce que si bien esta asociación es mencionada entre las recomendaciones de la guía GINA 2019 también llama la atención que otras guías y agencias no la incluyen.

3.4.1.8. RIFAX® 550MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20058720

Radicado : 20181210614 / 20191085054

Fecha : 08/05/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 550mg de Rifaximina

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática.
Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la rifaximina o a cualquier rifamicina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). Precauciones: en caso de embarazo y durante la lactancia, el producto deberá ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Advertencias: durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002478 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática
Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.
Tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación puesto que no allego estudio fase III prospectivo y con comparador activo en un periodo suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia ya que se trata de un tratamiento a largo plazo.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.9. BUDEK PLUS® 200/6 MCG

Expediente : 20080149
Radicado : 20191091404
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 0.20000 mg de Budesonida y 0.00600 mg de Formoterol fumarato dihidrato equivalente a Formoterol Fumarato

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Asma: indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista b de acción prolongada inhalados) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas b2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas b2 de acción prolongada inhalados.

- enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc): tratamiento sintomático de pacientes con epoc severa ($vef1 < 50\%$ del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento. El tratamiento no debe comenzarse durante una exacerbación.

Precauciones y advertencias: administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aortica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma y otros trastornos cardiovasculares tales como: cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo qtc. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima cyp3a. Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte relacionada con consumo como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un laba solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

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:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto Versión 03

Nuevas indicaciones:

- Asma:

*Indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista b de acción prolongada inhalados) en: Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas b2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas b2 de acción prolongada inhalados.

*Indicado para el tratamiento regular para la agudización de síntomas y/o Exacerbaciones del asma en población mayor de 12 años.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Tratamiento sintomático de pacientes con epoc severa ($vef1 < 50\%$ del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Nueva dosificación

b) Utilización de Budek Plus como único inhalador para el asma:

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Utilice Budek Plus de esta manera únicamente si su médico se lo ha indicado y si es mayor de 12 años.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias

Precauciones y advertencias: : administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aortica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma y otros trastornos cardiovasculares tales como: cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo QTC. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima CYP3A. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma y puede aumentar el riesgo de exacerbaciones severas y de muerte relacionada con consumo como monoterapia en este tratamiento. El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma, o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que soporte su uso en la nueva indicación propuesta “tratamiento regular para la agudización de síntomas y/o Exacerbaciones del asma en población mayor de 12 años” dado que lo allegado no muestra las ventajas de la asociación versus el uso de budesonida en monoterapia para prevenir las exacerbaciones.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.10. HYZAAR® 100/12.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
HYZAAR® 50/12,5 MG
HYZAAR® FORTE 100/25 mg

Expediente : 19964725 / 217467 / 19908404
Radicado : 20191063796 / 20191063802 / 20191063805
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 25 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el expediente 19964725

Tratamiento de la hipertension cuando el tratamiento inicial con losartan o hidroclorotiazida sola no resulta en un adecuado control de la presion arterial y como consecuencia de su uso para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular , apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 217467

Tratamiento de la hipertension arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejia e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 19908404

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no responden adecuadamente a las concentraciones de 50mg de losartan empleadas inicialmente y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Contraindicaciones:

Para el expediente

Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No administrar con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$). Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (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."

Precauciones:

Losartán - hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: angioedema.

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$)

Losartán

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Hyzaar®.

Aunque no hay experiencia del uso de Hyzaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si Hyzaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe hyzaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Hyzaar® para hipotensión, oliguria e hipercalemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de la misma.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Hyzaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

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:

- Modificación de indicaciones
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión 02-2019

Nuevas indicaciones:

Hipertensión

Hyzaar® está indicado para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

Hyzaar® es una combinación de losartán (COZAAR®) con hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, usualmente en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

Nuevas contraindicaciones

Hyzaar® está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- pacientes con anuria.
- pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.

Hyzaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

Nuevas precauciones y advertencias

Losartán – hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min).

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

Incremento en el potasio sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC, por sus siglas en inglés] y carcinoma de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) con un incremento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones foto-sensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados sobre el riesgo de cáncer de piel no melanoma y se les debe recomendar que tomen medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a los rayos UVA artificiales. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informar rápidamente a sus médicos de lesiones cutáneas sospechosas para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede ser reconsiderado en pacientes que hayan experimentado cáncer de piel no melanoma previo.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Colaterales

En los estudios clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida no se ha observado ninguna reacción adversa particular de esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue comparable a placebo.

Acta No. 11 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y pasajera y no han requerido suspender el tratamiento.

En los estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada como relacionada con el medicamento, y que ha ocurrido con una incidencia mayor a placebo en 1% o más, de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán a menudo en combinación con hidroclorotiazida fue generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en la experiencia post-mercado con Hyzaar® y/o en los estudios clínicos o tras su uso post-mercado con los componentes individuales:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastorno del sistema inmune: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías aéreas y/o edema facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, intranquilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.

Trastornos del ojo: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiitis necrotizante (vasculitis) (vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Tos, congestión nasal, faringitis, trastorno del seno, infecciones de vías respiratorias altas, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepato– biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática).

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: Rash, prurito, purpura (incluyendo purpura Henoch– Schoenlein), necrósis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Disfunción eréctil / impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema/ hinchazón, malestar, fiebre, debilidad.

Investigaciones: Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

Descripción de efectos colaterales seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC) e hidroclorotiazida, dependiente de la dosis acumulada.

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC ligados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50,000$ mg) se asoció con una razón de probabilidades ajustada (odds ratio, OR) de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para SCC. Se observó una relación de dosis-respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la

Acta No. 11 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron ligados con 63,067 controles de población. Se demostró una relación dosis- respuesta acumulada con un OR ajustado de 2.1 (IC 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) para uso alto ($\geq 25,000$ mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ($\geq 100,000$ mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el ointeresado allego alcances mediante radicados números 20191116761, 20191116751, 20191116757 respectivamente para cada concentración, del 19/06/2019.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida micronizada + fumarato de formoterol dihidratado)

Radicado : 20181259345

Fecha : 17/12/2018

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Julio de 2019 al interesado AstraZeneca Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida micronizada + fumarato de formoterol dihidratado) (conceptos. Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB 3.4.1.1).

3.7.2. NERLYNX® 40mg TABLETAS (Neratinib)

Radicado : 20191014055

Fecha : 28/01/2019

Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Julio de 2019 al interesado Pint Pharma Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto NERLYNX® 40mg TABLETAS (Neratinib) (conceptos. Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2. , Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.1.1).

Siendo las 16:00 del día 25 de Julio de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018