

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 13 DE 2023

SESIÓN ORDINARIA 08, 09 Y 10 DE AGOSTO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 12 de 2023 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3 Producto Nuevo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.3.1 SITAGLIPTINA 50 MG/METFORMINA 850 MG

Expediente : 20213870
Radicado : 20211221926
Fecha : 21/10/2021
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARY (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia

Precauciones y Advertencias

General

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados ($> 5 \text{ mmol/l}$) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $> 5 \text{ µg/mL}$.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilurea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilurea o insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina puede ser considerada.

Hypoglycemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson.

Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide buloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Cirugía

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada
Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos.

Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos una vez resuelto el episodio agudo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: 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).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [†]	Poco frecuente
angioedema [†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea [†]	Frecuencia no conocida
urticaria [†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea [†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [†]	Frecuencia no conocida
mialgia [†]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad [†]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [†]	Frecuencia no conocida
artropatía [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [†]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [†]	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

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.

Interacciones

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se debe esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario
Posología

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina cinsa está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 50 mg.
<30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Sitagliptina/metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario

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

3.1.3.2 SITAGLIPTINA 50 MG/METFORMINA 1000 MG

Expediente : 20213960
Radicado : 20211222519
Fecha : 22/10/2021
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARY (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia

Precauciones y Advertencias

General

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINES) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Los pacientes con falla cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardiaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($< 7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados ($> 5 \text{ mmol/l}$) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma $> 5 \mu\text{g/mL}$.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con TFG $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Hypoglycemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson.

Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide buloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con los comprimidos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Cirugía

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos.

Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos una vez resuelto el episodio agudo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: 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).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización.

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda ^{†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [†]	Poco frecuente
angioedema [†]	Frecuencia no conocida
erupción cutánea [†]	Frecuencia no conocida
urticaria [†]	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea [†]	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson [†]	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
artralgia [†]	Frecuencia no conocida
mialgia [†]	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad [†]	Frecuencia no conocida
dolor de espalda [†]	Frecuencia no conocida
artropatía [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada [†]	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda [†]	Frecuencia no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes ($> 0,5$ % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

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.

Interacciones

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se debe esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina cinfa está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	La dosis máxima diaria es 50 mg.
<30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Sitagliptina/metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.1.3.3 GLIPTANEX® 100 mg

Expediente : 20218382
Radicado : 20211278190
Fecha : 14/12/2021
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 100 mg
Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Pacientes con diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis.

Precauciones y Advertencias

Generales

No se debe administrar Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando Sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, deben ser discontinuados Sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Sitagliptina es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Sitagliptina similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Sitagliptina como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR γ (Tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Sitagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes anti hiperglucemiantes, cuando Sitagliptina fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes post comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Sitagliptina, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

descontinúe Sitagliptina, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos post comercialización de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Sitagliptina deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de Sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse Sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de Sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Sitagliptina tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %).

Las reacciones adversas se clasificaron por sistemas y frecuencia en la siguiente tabla, teniendo en cuenta lo siguiente: 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 adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Poco frecuente
Angioedema	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Frecuencia no conocida
Mialgia	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida
Artropatía	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida

Adición de una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con Glimepirida o con Glimepirida y metformina (Sitagliptina N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Sitagliptina 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (Sitagliptina N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (Sitagliptina 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg en combinación con Metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como Sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (Sitagliptina, más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró Sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Sitagliptina con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia Sitagliptina en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Sitagliptina 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%).

Pancreatitis: En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir Sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para Sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular.

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Sitagliptina

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con Sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con Sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La evaluación de las complicaciones

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo).

El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglucemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en el punto de inicio, 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 adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de Sitagliptina en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens- Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda; Penfigoide; infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito.

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre Sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de Sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de Sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de Sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos in vitro de transporte mostraron que Sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de Sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de Sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de Sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de Sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de Sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de Sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de Sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante

Sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que Sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p in vivo.

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de Sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de Sitagliptina es 50 mg una vez al día.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Sitagliptina es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda tener precaución.

Sin embargo, dado que Sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de Sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis es de 100 mg de Sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y Sitagliptina debe administrarse de forma concomitante.

Cuando Sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis de Sitagliptina, debe tomarse tan pronto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211278190

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Estudio *in vivo* sitagliptina clorhidrato 100 mg

- Allegar cromatogramas 20% del total de la validación bioanalítica realizada MV (I)-344-18
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*

La Sala recuerda al interesado que el presente concepto solo aplica para la concentración de 100 mg, por lo tanto, debe realizar el trámite correspondiente para la sitagliptina clorhidrato 25 mg.

3.1.3.4 GLIPTANEX® 50 mg

Expediente : 20218464
Radicado : 20211281151 / 20221009229
Fecha : 18/01/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Pacientes con diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis.

Precauciones y Advertencias

Generales

No se debe administrar Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando Sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, deben ser discontinuados Sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Sitagliptina es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Sitagliptina similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Sitagliptina como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR γ (Tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Sitagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes anti hiperglucemiantes, cuando Sitagliptina fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hipoglucemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes post comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Sitagliptina, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Sitagliptina, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

Penfigoide ampuloso: Se han reportado casos post comercialización de penfigoide ampuloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampuloso, Sitagliptina deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de Sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse Sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de Sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Sitagliptina tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas se clasificaron por sistemas y frecuencia en la siguiente tabla, teniendo en cuenta lo siguiente: 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 adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Poco frecuente
Angioedema	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Frecuencia no conocida
Mialgia	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida
Artropatía	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adición de una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con Glimepirida o con Glimepirida y metformina (Sitagliptina N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Sitagliptina 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (Sitagliptina N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (Sitagliptina 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg en combinación con Metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como Sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (Sitagliptina, más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró Sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Sitagliptina con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia Sitagliptina en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Sitagliptina 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%).

Pancreatitis: En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir Sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para Sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular.

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Sitagliptina

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con Sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con Sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo).

El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en el punto de inicio, 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 adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de Sitagliptina en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens- Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda; Penfigoide; infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito.

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre Sitagliptina

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de Sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de Sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de Sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos in vitro de transporte mostraron que Sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de Sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de Sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de Sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de Sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de Sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de Sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de Sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante.

Sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que Sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p in vivo.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de Sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de Sitagliptina es 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Sitagliptina es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda tener precaución.

Sin embargo, dado que Sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de Sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis es de 100 mg de Sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y Sitagliptina debe administrarse de forma concomitante.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando Sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis de Sitagliptina, debe tomarse tan pronto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211281151

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

Estudio *in vitro* Sitagliptina clorhidrato 50 mg:

- Allegar validación de la metodología analítica (conteniendo los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar el procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.
- Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados para Sitagliptina de concentración 50 mg lotes: *DG1802210 / EB19003 / EB19015* incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento para el producto en estudio test. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
- Allegar diligenciado para el estudio *in vitro* el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) código ASS-RSA-FM079”
- Este trámite está condicionado al concepto final del estudio *in vivo* de Bioequivalencia, con radicado 20211278190 expediente 20218382 producto Gliptanex 100 mg (Sitagliptina clorhidrato).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recuerda al interesado que el presente concepto solo aplica para la concentración de 50 mg, por lo tanto, debe realizar el trámite correspondiente para la Sitagliptina clorhidrato 25 mg.

3.1.3.5 LAZADINA® - ABIRATERONA 500 MG

Expediente : 20220533
Radicado : 20221007729
Fecha : 14/01/2022
Interesado : GENBIE S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg abiraterona acetato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Zeterone® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (MCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de deprivación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al acetato de abiraterona o alguno de los excipientes.
- Embarazo
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

Precauciones y Advertencias

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e Insuficiencia cardíaca por exceso de Mineralocorticoides.

Acetato de abiraterona puede causar Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de Mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17.

La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe Administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. Ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. Ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acetato de abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (Estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma).

Antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con acetato de abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática en ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de acetato de abiraterona en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child- Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(contraindicado). durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con acetato de abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides. En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea en los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida.

El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto. Uso previo de ketoconazol en pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta. Hiperglucemia el uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos. Uso con quimioterapia no se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de acetato de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o mal absorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con acetato de abiraterona. efectos sobre el músculo esquelético se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con acetato de abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil no hay datos relativos al uso de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Anticoncepción en hombres y mujeres se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo: Acetato de abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo. Lactancia acetato de abiraterona no está indicado

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en mujeres. No se sabe si el acetato de abiraterona se excreta en leche materna o sus metabolitos se segregan en la leche materna humana.

Fertilidad la abiraterona: Afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de acetato de abiraterona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con acetato de abiraterona no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variantes, las tasas observadas de la reacción adversa en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En un análisis de la reacción adversa de los estudios compuestos de Fase 3 con Abiraterona Acetato, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron hipertensión, edema periférico, hipocalemia, infección del tracto urinario e incremento del aspartato aminotransferasa y/o incremento de la alanina aminotransferasa.

Zeterone® puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En estudios de fase 3, los efectos mineralocorticoides esperados se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Abiraterona acetato frente a los pacientes tratados con el placebo: la hipocalemia 18% frente al 8%, hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona acetato, se observó hipocalemia de grado 3 y 4 en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión de grado 3 y 4 en el 8% y el 5% de los pacientes y edema por retención de líquidos de grado 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente.

Los efectos mineralocorticoides generalmente pudieron ser manejados con éxito en términos médicos. El uso concomitante de un corticosteroide reduce la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas.

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado que estaban utilizando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o que fueron tratados previamente con orquiectomía, se administró Abiraterona acetato a una dosis diaria de 1000 mg en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 o 10 mg diarios).

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de $\geq 1\%$ (todos los grados):

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 1\%$ de los pacientes en los estudios clínicos^a.

	1000 mg de Abiraterona acetato diariamente con prednisona o prednisolona n = 2659 ^b		
Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 3 %
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Edema periférico	20	< 1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalcemia	20	5	< 1
Hipertrigliceridemia	1	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	10	2	< 1
Trastornos hepato biliares			
ALT incrementada y/o AST Incrementada ^c	13	4	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión	21	6	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento			
Fracturas ^d	7	2	< 1
Trastornos cardiacos			
Insuficiencia cardiaca ^e	1	< 1	< 1
Angina de pecho	2	< 1	0
Arritmia	1	0	0
Fibrilación auricular	3	1	< 1
Taquicardia	2	< 1	0
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	6	0	0

- Todos los pacientes estaban utilizando un agonista de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía.
- n = pacientes en los que se ha evaluado la seguridad
- ALT incrementado y/o AST incrementado incluye ALT incrementado, AST incrementado y función anormal hepática.
- Fracturas incluye osteoporosis y todas las fracturas, a excepción de las fracturas patológicas
- Insuficiencia cardiaca incluye insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección

La reacción adversa, insuficiencia suprarrenal, ocurrió en los estudios clínicos de fase 3 a una tasa de 0.3% en los pacientes que recibieron Abiraterona acetato y con una tasa del 0.1% en los pacientes que recibieron el placebo.

Efectos cardiovasculares

Los tres estudios de Fase 3 excluyeron a los pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardiaca clínicamente significativa como el evidenciado por infarto de miocardio, eventos trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la NYHA (Estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (Estudios 3011 y 302) o medición de la fracción de eyección cardiaca < 50%. Todos los pacientes enrolados (pacientes tratados con de la fracción de eyección cardiaca < 50%. Todos los pacientes

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enrolados (pacientes tratados con el activo y con el placebo) fueron tratados concomitantemente con terapia de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de agonistas de la LHRH, la cual se ha asociado con diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase 3 en los pacientes que recibieron Abiraterona acetato frente a los que recibieron el placebo fue la siguiente: fibrilación auricular 2.6% frente al 2.0%, taquicardia 1.9% frente al 1.0%, angina de pecho: 1.7% frente al 0.8%, insuficiencia cardíaca 0.7% frente al 0.2% y arritmia 0.7% frente al 0.5%.

Hepatotoxicidad

Se han reportado hepatotoxicidad asociada al fármaco con la elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con Abiraterona acetato a lo largo de los estudios clínicos de fase 3 se ha reportado hepatotoxicidad de grado 3 y 4 (por ejemplo, incrementos de ALT o AST $> 5 \times$ LSN o incrementos de bilirrubina $> 1.5 \times$ LSN) en aproximadamente 6% de los pacientes que recibieron Abiraterona acetato típicamente durante los 3 primeros meses después de iniciar el tratamiento.

En el Estudio 3011, se observó hepatotoxicidad de grado 3 o 4 en el 8.4% de los pacientes tratados con Abiraterona acetato. Diez pacientes que recibieron Abiraterona fueron discontinuados debido a hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de grado 2, seis presentaron hepatotoxicidad de grado 3 y dos presentaron hepatotoxicidad de grado 4. Ningún paciente murió de hepatotoxicidad en el Estudio 3011. En los estudios clínicos de fase 3, los pacientes cuyos valores basales de ALT o AST estaban elevados tenían más probabilidades de experimentar elevaciones en la prueba de función hepática que aquellos con valores iniciales normales. Cuando se observaron elevaciones de ALT o AST $> 5 \times$ LSN, o elevaciones de bilirrubina $> 3 \times$ LSN, Abiraterona acetato se suspendió o se discontinuó. En dos casos ocurrieron incrementos significativos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática normal basal experimentaron elevaciones de ALT o AST de 15 a 40 $\times$ LSN y elevaciones de bilirrubina de 2 a 6 $\times$ LSN. Después de la discontinuación de Abiraterona, ambos pacientes presentaron normalización de sus pruebas de función hepática y un paciente fue nuevamente tratado con Abiraterona sin recurrencia de las elevaciones.

En el Estudio 302, se observaron elevaciones de ALT o AST de grado 3 o 4 en 35 (6.5%) pacientes tratados con Abiraterona. Las elevaciones de la aminotransferasa se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 (2 con nueva metástasis hepática múltiple y 1 con elevación de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de Abiraterona). En los estudios clínicos de fase 3, se reportaron la discontinuación del tratamiento debido al incremento de ALT y AST o función hepática anormal en el 1.1 % de los pacientes tratados con Abiraterona y en el 0.6% de los pacientes tratados con el placebo; no se reportaron muertes debido a los eventos de hepatotoxicidad. En los estudios clínicos, se mitigó el riesgo de hepatotoxicidad excluyendo a los pacientes con hepatitis basal o alteraciones significativas en las pruebas de función hepática.

En el estudio 3011, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST $> 2.5 \times$ LSN, bilirrubina $> 1.5 \times$ LSN o aquellos con hepatitis viral activa o sintomática o con enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a la insuficiencia hepática.

En el estudio 301, se excluyeron a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2.5 \times$ LSN en ausencia de metástasis hepática y $> 5 \times$ LSN en presencia de metástasis hepática. En el estudio 302, los pacientes con metástasis hepática no fueron elegidos y se excluyeron a los

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2.5 \times \text{LSN}$. Las pruebas de función hepática anormal realizadas en los pacientes que participaron en los estudios clínicos fueron manejadas estrictamente requiriendo la interrupción del tratamiento y permitiendo reanudar el tratamiento solo después que las pruebas de función hepática retornaran a los valores basales del paciente. Los pacientes con elevaciones de ALT o AST $> 20 \times \text{LSN}$ no fueron tratados nuevamente. Se desconoce la seguridad de reanudar del tratamiento en dichos pacientes. No se ha comprendido el mecanismo de la hepatotoxicidad asociado con Abiraterona acetato.

Experiencia posterior a la comercialización

A continuación, se describen las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización en base a reportes espontáneos con Abiraterona. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, Raro $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raro: Alveolitis alérgica

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Poco frecuente: Rabdomiolisis, miopatía.

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos hepato biliares Raro: Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos cardiacos

Muy raro: Prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes (observado en pacientes que desarrollaron hipocalcemia o tenían condiciones cardiovasculares subyacentes).

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración de Zeterone® con los alimentos incrementa significativamente la absorción de acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Zeterone® cuando se administra con los alimentos. Zeterone® no se debe tomar con los alimentos.

Interacciones con otros fármacos

Potencial de otros fármacos que afectan las exposiciones a abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética de sujetos sanos previamente tratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona de 1000 mg, la media plasmática de la AUC $_{\infty}$ de abiraterona se redujo en un 55%.

Los inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con Zeterone® se deben evitar o usar con una cuidadosa evaluación de la eficacia clínica.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio separado de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos, coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Potencial de Zeterone® para afectar las exposiciones a otros fármacos

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó en aproximadamente 200%. La AUC₂₄ para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano se incrementó aproximadamente en 33%. Se recomienda precaución cuando Zeterone® se administra con fármacos activados o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6.

En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de teofilina, sustrato del CYP1A2, no se observó incremento de la exposición sistémica de teofilina.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco del CYP2C8 en sujetos sanos, la AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y la AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno, cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se esperan incrementos clínicamente significativos en la exposición cuando Zeterone® se combina con fármacos que se eliminan predominantemente por CYP2C8, se debe monitorear en los pacientes signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con Zeterone®.

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con Zeterone®.

Poblaciones Especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Zeterone® en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Zeterone® no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

Zeterone® no está indicado en mujeres.

Fertilidad

La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Zeterone® es 1000 mg (dos tabletas de 500 mg) como una dosis única diaria que no se debe tomar con los alimentos. Zeterone® debe tomarse con el estómago vacío, por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. Las tabletas se deben ingerir enteras con agua.

Dosis de prednisona y prednisolona

Para cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (mHNCP) o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) se utiliza Zeterone® con 5 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), se utiliza Zeterone® con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Monitoreo recomendado

Se debe medir la bilirrubina y las transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento con Zeterone®, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No existen datos sobre la eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Zeterone® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio claramente supera el posible riesgo. Zeterone® no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con Zeterone® (incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 5 veces por encima del límite superior de normalidad, o incremento de la bilirrubina de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), se debe suspender el tratamiento inmediatamente hasta que las pruebas de función hepática sean normales. Al reanudar el tratamiento, después que las pruebas de la

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

función hepática hayan retornado a los valores basales del paciente, se puede administrar una dosis reducida de 500 mg una vez al día. En los pacientes que están siendo tratados nuevamente, se debe monitorear la bilirrubina y las transaminasas séricas al menos cada dos semanas durante tres meses y posteriormente una vez al mes. Si vuelve ocurrir hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con Zeterone®. No se deben tomar las dosis reducidas con los alimentos.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar Zeterone® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con Zeterone®.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221007729
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20221007729

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

1. **Aclarar el nombre del producto, dado que figura el nombre del producto Lazadina en el formato de solicitud de bioequivalencia y en los folios 14 ,60 ,444, pero en otros documentos de evidencia con el nombre Zeterone (folios 50 .51, 436, 437, 447). Adicionalmente, aclarar el fabricante del producto, porque allega información que indica el nombre del producto como Abiraterona Zentiva 500 mg producido por Zentiva K.s Czech Republic and Delpharm, France, considerando que la información que presenta en la solicitud es para el producto Lazadina con un único fabricante Delpharm Francia (folio 469) en los perfiles comparativos**
2. **Cuál es el factor de variabilidad utilizado para el cálculo del número de participantes, allegar el soporte y si aplica la información indexada.**
3. **Aclarar la función del excipiente Lauril sulfato de sodio en la composición del producto, dado que para la forma farmacéutica no es correcto como surfactante.**
4. **Allegar el consentimiento diligenciado y firmado de todos los voluntarios.**
5. **Allegar la auditoría realizada durante el desarrollo del estudio por el patrocinador (Resolución 1124 numeral 6.1.3).**
6. **Allegar el estudio de bioequivalencia del producto en condiciones postprandiales, considerando la recomendación dada en la guía de bioequivalencia por agencia de referencia.**

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

7. Aclarar el ingreso de participantes al estudio en ayuno que están por fuera del rango establecido de edad, es el caso de participante identificado como 405 con y el participante 445 de 65 años (Folio 975), considerando lo establecido en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.2.4.
8. Allegar la información que generó directamente el laboratorio responsable de los resultados de los exámenes clínicos realizados a los participantes desde la toma de muestras hasta los resultados finales, una vez terminado la participación en el estudio, por cuanto, se encuentra información que evidencia responsable a Zentia, para el cual no se evidencia tener autorización para realizar dichos estudios; recuerde que la documentación presentada debe ser la generada directamente por el responsable de los procesos (etapas), por cuanto no es válida información transcrita por el patrocinador.
9. Allegar la evidencia de la determinación del metabolito 3; 5 α -17-(3-pyridyl)-16-androstene-3-one) en la validación, por cuanto en el procedimiento analítico se menciona. (folio 1832).
10. Allegar un comparativo tabulado de las condiciones analíticas utilizadas en la validación y en el método del bioanálisis, entre ellas, condiciones cromatográficas, medios de disolución, analíticos cuantificados (Resolución 1124 de 2016, numeral 7.5).
11. Allegar los cromatogramas de la validación de la metodología analítica (20% del total obtenido, debe ser representativo de las pruebas realizadas). Así mismo allegar los cromatogramas obtenidos de las muestras de los voluntarios.
12. Allegar los perfiles de disolución junto con la validación de conformidad con lo establecido en el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.
13. Aclarar por qué presenta documentos que indican ser de propiedad de Algoritme Pharma (folios 1830-1848).

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

En indicaciones:

Está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de deprivación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (MHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (MHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

En contraindicaciones:

Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con R-223.

En precauciones y advertencias ajustar así:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y Advertencias

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e Insuficiencia cardíaca por exceso de Mineralocorticoides.

Acetato de abiraterona puede causar Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de Mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17.

La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe Administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. Ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. Ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Acetato de abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (Estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular Izquierda (FEVI) < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma).

Antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con acetato de abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de acetato de abiraterona en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child- Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (contraindicado). Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con acetato de abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides. En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo de ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Hiperglucemia

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de acetato de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o mal absorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Riesgos potenciales

En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con acetato de abiraterona.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con acetato de abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica.

Combinación de abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223

El tratamiento con abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en ensayos clínicos.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de abiraterona en combinación con prednisona/prednisolona.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

Acetato de abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

Abiraterona no está indicado en mujeres.

No se sabe si el acetato de abiraterona se excreta en leche materna o sus metabolitos se segregar en la leche materna humana.

Fertilidad:

Afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

En reacciones adversas debe completar la información acorde a la última versión aprobada para el innovador.

Finalmente, la Sala solicita al interesado aclarar el nombre del producto del principio activo abiraterona con el que se hizo el estudio de bioequivalencia y el nombre comercial que propone utilizar en Colombia, dado que en la documentación aparecen de manera indistinta Lazadina® y Zeterone®.

3.1.3.6 SUNITINIB 25 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20196071
Radicado : 20201257316 / 20211082420
Fecha : 28/04/2021
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 25 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus,

insuficiencia renal subyacente, fallo cardiaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b, *} Abscesos ^{c, *} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^e Sepsis ^{f, *}	Fascitis necrotizante [*] Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h, *}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^j	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ⁱ	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebro vascular ^k	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^k	

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardíaca [*] Cardiomiopatía [*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda [*] Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral [*]		Aneurismas y disecciones arteriales [*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar [*] Derrame pleural [*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar [*] Insuficiencia Respiratoria [*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal [*]	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Fiatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepato bil iares			Insuficiencia hepática* Colecistitis*.* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel^f Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea^v Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\geq 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN-a. Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN-a. Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFNa, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepato biliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo

QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211082420
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211082420

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

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 DONEPEZIL + MEMANTINE 10 MG +10 MG

Expediente : 20231767
Radicado : 20221133263
Fecha : 05/07/2022
Interesado : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base, 10 mg de memantina clorhidrato equivalente a 8,31 mg de memantina.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos (hidrocloruro de memantina, hidrocloruro de donepezilo), derivados de piperidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Epilepsia

Debido a la farmacología del hidrocloruro de memantina y donepezilo, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Procesos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas. En la mayoría de los ensayos clínicos realizados con memantina, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos sobre el uso de memantina en pacientes con problemas cardiovasculares son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo (5 y 10 mg/día) no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos como el donepezilo pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Todos aquellos factores

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 “Eliminación”) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, lo que requiere una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento deberá interrumpirse.

Procesos pulmonares

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Donepezilo/memantina no debería usarse ya que no existen datos disponibles sobre el uso de hidrocloruro de memantina o donepezilo en esta población.

Síntomas extrapiramidales

Los colinomiméticos (como el donepezilo) pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Administración concomitante de otros medicamentos que afecten a la acetilcolina

Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Mortalidad en los Ensayos Clínicos de donepezilo sobre Demencia Vascular

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidrocloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidrocloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidrocloreto de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreto de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidrocloreto de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocloreto de donepezilo con relación a placebo. En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreto de donepezilo.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Sin embargo, Donepezilo/memantina no está dirigido a la población pediátrica.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad de Donepezilo/memantina

El tratamiento combinado con donepezilo y memantina es bien tolerado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la incidencia de efectos adversos es similar al de la terapia con los componentes individuales. Las reacciones adversas son generalmente leves a moderadas en gravedad. Los resultados de estudios de seguridad de la combinación han sido reportados en la sección 5.1.

Donepezilo

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

Memantina

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla han sido notificadas durante el tratamiento con memantina y donepezilo, administrados por separado.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
Infecciones e infestaciones		
Resfriado común	Frecuentes	-
Infecciones fúngicas	-	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad al medicamento	-	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Frecuentes	-
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	-	Frecuentes
Confusión	-	Poco frecuentes
Alucinaciones	Frecuentes**	Poco frecuentes ¹
Reacciones psicóticas	-	Frecuencia no conocida ²
Agitación	Frecuentes**	-
Comportamiento agresivo	Frecuentes**	-
Sueños anormales y pesadillas	Frecuentes**	-
Trastornos del sistema nervioso		
Vértigo	-	Frecuentes
Alteración del equilibrio	-	Frecuentes
Alteración de la marcha	-	Poco frecuentes
Convulsiones ³	Poco frecuentes	Muy raras
Sincope ⁴	Frecuentes	-
Insomnio	Frecuentes	-
Mareos	Frecuentes	-
Síntomas extrapiramidales	Raras	-
Síndrome neuroléptico maligno	Muy raras	-
Trastornos cardíacos		
Insuficiencia cardíaca	-	Poco frecuentes
Bradicardia	Poco frecuentes	-
Bloqueo sinoauricular/bloqueo auriculoventricular	Raras	-
Trastornos vasculares		
Hipertensión	-	Frecuentes
Trombosis venosa/tromboembolismo	-	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	-	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	-	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
Pancreatitis ⁵	-	Frecuencia no conocida
Diarrea	Muy frecuentes	-
Náuseas	Muy frecuentes	-
Molestias abdominales	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	-
Úlceras gástrica y duodenal	Poco frecuentes	-
Trastornos hepatobiliares		
Pruebas de función hepática elevadas	-	Frecuentes
Hepatitis	-	Frecuencia no conocida
Disfunción hepática que incluye	Raras	-

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	Frecuentes	-
Prurito	Frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Calambres musculares	Frecuentes	-
Rabdomiólisis****	Muy raras	-
Trastornos renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	Frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor	Frecuentes	-
Exploraciones complementarias		
Incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	Poco frecuentes	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Accidentes	Frecuentes	-

* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

** Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

*** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

**** Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

1. Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.
2. Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

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 Farmacovigilancia.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio realizado en voluntarios jóvenes sanos no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única de memantina y dosis múltiples de donepezilo. En este estudio, la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo no se vio afectada por la coadministración de una dosis única de memantina. Las posibles interacciones entre los componentes individuales de Donepezilo/memantina no parecen plantear problemas de seguridad, especialmente en el contexto de una terapia de sustitución.

No se dispone de datos sobre interacciones de la combinación donepezilo/memantina con otros medicamentos.

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado:

Donepezilo

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Memantina

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.

- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.

- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.

- Cuando se coadministra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.

- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Posología

Donepezilo/memantina solo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente cuando el donepezilo y la memantina están en la dosis óptima. La dosis de Donepezilo/memantina debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial.

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitoree regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices aceptadas. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Donepezilo/memantina debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos/Personas de edad avanzada

La dosis recomendada de Donepezilo/memantina 10 mg/10 mg o Donepezilo/memantina 10 mg/20 mg en pacientes adultos y de edad avanzada es de 1 comprimido administrado una vez al día.

La dosis máxima recomendada de la combinación donepezilo y memantina es de 10 mg y 20 mg, respectivamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Donepezilo/memantina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de hidrocloreto de donepezilo no se ve afectado por la insuficiencia renal.

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80 mL/min), no es necesario ajustar la dosis de memantina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min), la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el siguiente esquema: 15 mg al día durante 7 días seguido por 20 mg al día. Para realizar este ajuste de dosis sería necesario interrumpir la administración de la combinación a dosis fijas e iniciar la administración de donepezilo y memantina en comprimidos diferentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de donepezilo y memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Donepezilo/memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: Vía oral.

Administrar el comprimido con un poco de agua, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221133263
- Información para Prescribir Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221133263

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que interesado solicita asociación de donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 10 mg en la indicación *“...terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados”*. Como soporte allega estudios con resultados heterogéneos, la Sala considera que existe incertidumbre sobre la relevancia del modesto efecto clínico que aporta la asociación sobre la monoterapia con donepezilo o con memantina, adicionalmente, existe incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de la asociación. La Sala recomienda requerir al interesado información clínica adicional que permita reducir la incertidumbre sobre el efecto de la terapia dual comparada con la monoterapia, así como los efectos a largo plazo de la terapia combinada.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
2. Justificar los tiempos considerados para validar la estabilidad a largo plazo de los analitos en la matriz, considerando que para la memantina se definió 160 días y para el donepezil 78 días. Se recuerda que el rango de tiempo en la estabilidad debe ser el transcurrido desde la toma de la primera muestra de los participantes hasta la fecha del análisis de la última muestra.
3. Allegar Procedimiento Operativo Estándar para el almacenamiento y transporte de las muestras, teniendo en cuenta que la parte clínica del estudio se realizó en el centro Blueclinical Phase I (Portugal) y la parte bioanalítica Anapharm Europe S.L.U (España). Asimismo, allegar datos de las condiciones ambientales arrojados del dispositivo registrador de temperatura durante el trayecto.
4. Aclarar cuál es el centro en el que se desarrolló la etapa analítica para el estudio 180402 (BLCL-DOM-EU-02), considerando que en el folio 377 se mencionan dos centros: SFBC Anapharm Europe, S.L, con domicilio en Santa Eulalia, 240-242 L'Hospitalet de Llobregat 08902 Barcelona, Spain y Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barcelona, Spain; sin embargo, se evidencia que en los soportes allegados todo se desarrolló en Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barceona, Spain.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

5. Allegar hojas de vida de los investigadores encargados de la etapa bioanalítica, la cual se desarrolló en Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barcelona, Spain.
6. Allegar la composición y contenido calórico de la comida proporcionada a los sujetos participantes en el estudio, toda vez que se menciona en el apartado de Comidas y Restricciones dietéticas que se les sirvió alimentos a los sujetos del estudio tales como cena y refrigerios. (Numeral 7.4.3, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar resultado obtenido de la potencia estadística para el producto test y de referencia en el análisis estadístico.
8. Allegar el soporte que demuestre que el centro BlueClinical Ltd., con domicilio en Hospital da Prelada, Piso 3, Rua de Sarmento de Beires, 153, 4250-449 Porto, Portugal., el cual desarrolló las etapas clínica y estadística del estudio *in vivo*, se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia. (Artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
9. Adjuntar copia de la póliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio *in vivo*.
10. Allegar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A. (Portugal), toda vez que se evidenció la traducción oficial y no el certificado original.
11. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en cada folio referido por el interesado.

Finalmente, el interesado debe allegar el formato diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos de Síntesis-SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

3.1.4.2 DONEPEZIL + MEMANTINE 10 MG +20 MG

Expediente : 20231894
Radicado : 20221135219
Fecha : 06/07/2022
Interesado : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base, 20 mg de memantina clorhidrato equivalente a 16,62 mg de memantina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos (hidrocloruro de memantina, hidrocloruro de donepezilo), derivados de piperidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Epilepsia

Debido a la farmacología del hidrocloruro de memantina y donepezilo, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Procesos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas. En la mayoría de los ensayos clínicos realizados con memantina, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos sobre el uso de memantina en pacientes con problemas cardiovasculares son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo (5 y 10 mg/día) no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos como el donepezilo pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Todos aquellos factores

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 “Eliminación”) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, lo que requiere una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento deberá interrumpirse.

Procesos pulmonares

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Donepezilo/memantina no debería usarse ya que no existen datos disponibles sobre el uso de hidrocloruro de memantina o donepezilo en esta población.

Síntomas extrapiramidales

Los colinomiméticos (como el donepezilo) pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Administración concomitante de otros medicamentos que afecten a la acetilcolina

Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Mortalidad en los Ensayos Clínicos de donepezilo sobre Demencia Vascular

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidrocloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidrocloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidrocóloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocóloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidrocóloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocóloruro de donepezilo con relación a placebo. En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocóloruro de donepezilo.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Sin embargo, Donepezilo/memantina no está dirigido a la población pediátrica.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad de Donepezilo/memantina

El tratamiento combinado con donepezilo y memantina es bien tolerado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la incidencia de efectos adversos es similar al de la terapia con los componentes individuales. Las reacciones adversas son generalmente leves a moderadas en gravedad. Los resultados de estudios de seguridad de la combinación han sido reportados en la sección 5.1.

Donepezilo

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

Memantina

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla han sido notificadas durante el tratamiento con memantina y donepezilo, administrados por separado.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
Infecciones e infestaciones		
Resfriado común	Frecuentes	-
Infecciones fúngicas	-	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad al medicamento	-	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Frecuentes	-
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	-	Frecuentes
Confusión	-	Poco frecuentes
Alucinaciones	Frecuentes ^{**}	Poco frecuentes ¹
Reacciones psicóticas	-	Frecuencia no conocida ²
Agitación	Frecuentes ^{**}	-
Comportamiento agresivo	Frecuentes ^{**}	-
Sueños anormales y pesadillas	Frecuentes ^{**}	-
Trastornos del sistema nervioso		
Vértigo	-	Frecuentes
Alteración del equilibrio	-	Frecuentes
Alteración de la marcha	-	Poco frecuentes
Convulsiones [*]	Poco frecuentes	Muy raras
Síncope [*]	Frecuentes	-
Insomnio	Frecuentes	-
Mareos	Frecuentes	-
Síntomas extrapiramidales	Raras	-
Síndrome neuroléptico maligno	Muy raras	-
Trastornos cardíacos		
Insuficiencia cardíaca	-	Poco frecuentes
Bradicardia	Poco frecuentes	-
Bloqueo sinoauricular/bloqueo auriculoventricular	Raras	-
Trastornos vasculares		
Hipertensión	-	Frecuentes
Trombosis venosa/tromboembolismo	-	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	-	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	-	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
Pancreatitis ³	-	Frecuencia no conocida
Diarrea	Muy frecuentes	-
Náuseas	Muy frecuentes	-
Molestias abdominales	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	-
Úlceras gástrica y duodenal	Poco frecuentes	-
Trastornos hepatobiliares		
Pruebas de función hepática elevadas	-	Frecuentes
Hepatitis	-	Frecuencia no conocida
Disfunción hepática que incluye	Raras	-

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	Frecuentes	-
Prurito	Frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Calambres musculares	Frecuentes	-
Rabdomiólisis****	Muy raras	-
Trastornos renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	Frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor	Frecuentes	-
Exploraciones complementarias		
Incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	Poco frecuentes	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Accidentes	Frecuentes	-

* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

** Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

*** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

**** Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

1. Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

2. Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

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 Farmacovigilancia.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio realizado en voluntarios jóvenes sanos no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única de memantina y dosis múltiples de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

donepezilo. En este estudio, la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo no se vio afectada por la coadministración de una dosis única de memantina. Las posibles interacciones entre los componentes individuales de Donepezilo/memantina no parecen plantear problemas de seguridad, especialmente en el contexto de una terapia de sustitución.

No se dispone de datos sobre interacciones de la combinación donepezilo/memantina con otros medicamentos.

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado:

Donepezilo

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Memantina

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del

NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.

- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.

- Cuando se coadministra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.

- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Posología

Donepezilo/memantina solo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente cuando el donepezilo y la memantina están en la dosis óptima. La dosis de Donepezilo/memantina debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial.

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitoree regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices aceptadas. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Donepezilo/memantina debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos/Personas de edad avanzada

La dosis recomendada de Donepezilo/memantina 10 mg/10 mg o Donepezilo/memantina 10 mg/20 mg en pacientes adultos y de edad avanzada es de 1 comprimido administrado una vez al día.

La dosis máxima recomendada de la combinación donepezilo y memantina es de 10 mg y 20 mg, respectivamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Donepezilo/memantina en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de hidrocloreto de donepezilo no se ve afectado por la insuficiencia renal.

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80 mL/min), no es necesario ajustar la dosis de memantina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min), la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el siguiente esquema: 15 mg al día durante 7 días seguido por 20 mg al día. Para realizar este ajuste de dosis sería necesario interrumpir la administración de la combinación a dosis fijas e iniciar la administración de donepezilo y memantina en comprimidos diferentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de donepezilo y memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Donepezilo/memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración: Vía oral.

Administrar el comprimido con un poco de agua, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221135219
- Información para Prescribir Versión C01210622 allegado mediante radicado No. 20221135219

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que interesado solicita asociación de donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 20 mg en la indicación *“...terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados”*. Como soporte allega estudios con resultados heterogéneos, la Sala considera que existe incertidumbre sobre la relevancia del modesto efecto clínico que aporta la asociación sobre la monoterapia con donepezilo o con memantina, adicionalmente, existe incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de la asociación. La Sala recomienda requerir al interesado información clínica adicional que permita reducir la incertidumbre sobre el efecto de la terapia dual comparada con la monoterapia, así como los efectos a largo plazo de la terapia combinada.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
2. Allegar Procedimiento Operativo Estándar para el almacenamiento y transporte de las muestras, teniendo en cuenta que la parte clínica del estudio se realizó en el centro Blueclinical Phase I (Portugal) y la parte bioanalítica Anapharm Europe S.L.U (España). Asimismo, allegar datos de las condiciones ambientales arrojados del dispositivo registrador de temperatura durante el trayecto.
3. Aclarar cuál es el centro en el que se desarrolló la etapa analítica para el estudio 180401 (BLCL-DOM-EU-01), considerando que en el folio 377 se mencionan dos centros: SFBC Anapharm Europe, S.L, con domicilio en Santa Eulalia, 240-242 L'Hospitalet de Llobregat 08902 Barcelona, Spain y Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barcelona, Spain; sin embargo, se evidencia que en los soportes allegados todo se desarrolló en Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barceona, Spain.
4. Allegar hojas de vida de los investigadores encargados de la etapa bioanalítica, la cual se desarrolló en Anapharm Europe S.L.U, con domicilio en Encuny 22, 2nd floor, 08038 Barcelona, Spain.
5. Allegar la composición y contenido calórico de la comida proporcionada a los sujetos participantes en el estudio, toda vez que se menciona en el apartado de Comidas y Restricciones dietéticas que se les sirvió alimentos a los sujetos del estudio tales como cena y refrigerios. (Numeral 7.4.3, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6. Allegar resultado obtenido de la potencia estadística para el producto test y de referencia en el análisis estadístico.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro BlueClinical Ltd., con domicilio en Hospital da Prelada, Piso 3, Rua de Sarmento de Beires, 153, 4250-449 Porto, Portugal., el cual desarrolló las etapas clínica y estadística del estudio *in vivo*, se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia. (Artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
8. Adjuntar copia de la póliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio *in vivo*.
9. Allegar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A. (Portugal), toda vez que se evidenció la traducción oficial y no el certificado original.
10. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en cada folio referido por el interesado.

Finalmente, el interesado debe allegar el formato diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos de Síntesis-SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

3.1.4.3 OPSYNVI® (MACITENTAN/TADALAFILO) 10 MG/40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20234097
Radicado : 20221159363
Fecha : 29/07/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan, 40 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

OPSYNVI® (macitentan y tadalafilo) está indicado para:

- El tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS cuya HAP es idiopática, hereditaria, asociada con enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita.

OPSYNVI® debe usarse en pacientes que actualmente reciben tratamiento concomitante con dosis fija de macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg (20 mg x 2) en tabletas separadas.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a macitentan, tadalafilo o a cualquiera de los excipientes
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.
- Valores elevados de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), cuando supera 3 veces el valor normal superior (ver sección Advertencias y precauciones) antes de iniciar el tratamiento.
- Los pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitratos de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico).
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
- OPSYNVI® no debe utilizarse en varones con enfermedades cardíacas en quienes no se aconseja actividad sexual. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de OPSYNVI® está contraindicado en:

- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos al inicio del tratamiento.
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, en pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior según Clasificación de la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés) en los 6 meses anteriores o pacientes con arritmias incontroladas
- Hipotensión (presión arterial < 90/50 mmHg),
- La administración concomitante de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede causar potencialmente hipotensión sintomática.
- Hipertensión no controlada o en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.
- OPSYNVI® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente si el episodio ocurrió con una exposición previa o no a un inhibidor de la PDE5.

Precauciones y Advertencias

Función hepática

Los valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y al uso de antagonistas de los receptores de endotelina (ERAs, por sus siglas en inglés).

No se debe iniciar OPSUMIT® en pacientes con valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (> 3 x LSN-Límite superior normal). Debido a la falta de información, no se recomienda el tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe realizar una determinación de los niveles de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según esté clínicamente indicado.

En caso ocurran elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y persistentes de las aminotransferasas, o si las elevaciones se presentan acompañadas de un incremento de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o por síntomas clínicos de daño hepático, se debe discontinuar OPSUMIT®. Puede considerarse la reanudación del tratamiento una vez que los niveles de las enzimas hepáticas hayan retornado dentro del intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

Como sucede con otros ERAs, el tratamiento con OPSUMIT® puede estar asociado a una disminución en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las disminuciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron al inicio del tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.

Con OPSUMIT® y otros ERAs se han reportado casos de anemia que necesitaron transfusiones de sangre.

No se recomienda iniciar con OPSUMIT® en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repetir las pruebas durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por lo tanto, si ocurren signos de edema pulmonar con la administración de OPSUMIT® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada.

Función renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden presentar un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT®. Por tanto, se debe considerar monitorear la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes sometidos a diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el VIH, medicamentos y toxinas
Existe experiencia limitada del uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP en asociación con infección por VIH, medicamentos y toxinas.

Uso de mujeres en edad fértil Ver sección Embarazo/lactancia. Fertilidad masculina
Después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas se observó desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en los humanos, pero no se puede excluir un posible efecto adverso sobre la espermatogénesis.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso concomitante con otros medicamentos
Ver sección Interacciones.

Excipientes

OPSUMIT® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar OPSUMIT®.

OPSYNVI® tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión arterial que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Se reportaron eventos cardiovasculares durante los ensayos clínicos y después de la comercialización. Se notificaron eventos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos eventos se reportaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos eventos están relacionados directamente con estos factores de riesgo con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, OPSYNVI® puede inducir a una disminución de la presión arterial. Cuando se inicia un esquema de administración diaria de OPSYNVI®, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de OPSYNVI® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de OPSYNVI® y doxazosina.

Visión

Se han reportado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con el uso de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente que en caso de presentar una alteración visual súbita debe discontinuar el tratamiento con OPSYNVI® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia renal

Debido al incremento de la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el esquema de administración diaria de OPSYNVI® en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-pugh grado C). En caso de prescribirse OPSYNVI® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pérdida súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo y buscar inmediata atención médica. Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia. OPSYNVI® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Reacciones adversas

Macitentan

Experiencia de estudios clínicos: La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un ensayo controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial y en un ensayo controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no considera a otros factores incluyendo la duración variable del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente.

La frecuencia es reportada de acuerdo con la clasificación de órganos según la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

	Estudio doble ciego con HAP (SERAPHIN)		Conjunto de estudios, doble ciego**		Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos	Macitentan 10 mg (N = 242)	Placebo (N= 249)	Macitentan 10 mg (N= 423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Influenza	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infecciones urinarias	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2.5%	1.6%	1.7%	1.1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5.0%	2.8%	3.3%	2.2%	Frecuentes
Incrementos de la aminotransferasa ALT/AST > 3xLSN)	3.4%	4.5%	3.1%	3.9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión*	7.0%	4.4%	5.7%	3.8%	Frecuentes
Trastornos del sistema reproductor y de la mama*					
	N = 194 Mujeres	N = 184 Mujeres	N = 249 Mujeres	N = 230 Mujeres	
Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1.5%	0%	1%	0%	Frecuentes

*Incidencia en mujeres tratadas

** El conjunto de estudios doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en PAH, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática.

Debido a los efectos vasodilatadores de macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial. Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), el conjunto de datos no incluyó este estudio.

Reacciones adversas después del lanzamiento al mercado

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales: Edema, retención de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha asociado edema/retención de líquidos con el uso de ERAs, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha y HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema como reacción adversa en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11.0 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 12.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo. La incidencia de edema/retención de líquidos en ancianos fue 15.3 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 17.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas de los receptores de la endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se reportó como una reacción adversa en el 7.0% y 4.4% de los pacientes en el grupo de macitentan 10 mg y del placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 2.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

Anomalías de laboratorio:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST) $> 3 \times \text{LSN}$ fue 3.4% en el grupo de macitentan 10 mg y 4.5% en el grupo del placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones $> 5 \times \text{LSN}$ en el 2.5% de los pacientes del grupo de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes del grupo del placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas $> 8 \times \text{LSN}$ fue 2.1 % con OPSUMIT® 10 mg frente al 0.4 % en el grupo del placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció a una reducción media de la hemoglobina frente al placebo 1 g/dL. Se reportó una disminución desde el estado basal de la concentración de hemoglobina hasta por debajo de 10 g/dL en el 8.7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución de $0.7 \times 10^9/\text{L}$ en el promedio de recuento leucocitario desde el estado basal frente a la ausencia de cambios en los pacientes tratados con placebo.

Plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el promedio de recuento de plaquetas de $17 \times 10^9/\text{L}$ frente a una disminución media de $11 \times 10^9/\text{L}$ en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes ingresaron en un estudio de extensión abierto a largo plazo (182 pacientes continuaron con OPSUMIT® y 368 pacientes recibieron placebo o macitentan 3 mg y pasaron a OPSUMIT® 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con OPSUMIT® 10 mg en los estudios de extensión doble ciego/abiertos (N=242) para una exposición mediana de 4.6 años y una exposición máxima de 11.8 años mostró un perfil de seguridad consistente según lo descrito anteriormente.

Es muy importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar sospechas de reacciones adversas.

Tadalafilo

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia, que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con 40 mg de tadalafilo, fueron dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas informadas fueron transitorias y, en general, leves o moderadas. Los datos sobre reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

En el estudio pivotal de tadalafilo, controlado con placebo, para el tratamiento de HAP, un total de 323 pacientes fueron tratados con tadalafilo en un rango de dosis de 2.5 mg a 40 mg una vez al día y 82 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia total de discontinuación debido a eventos adversos fue baja (tadalafilo 11%, placebo 16%). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal ingresaron en un estudio de extensión a largo plazo. Se estudiaron las dosis de 20 mg y 40 mg una vez al día.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente se describen las reacciones adversas reportadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo. También se incluyeron en la tabla algunas reacciones adversas que se han notificado en estudios clínicos y/o posteriores a la comercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. A estos eventos se les ha asignado la frecuencia Desconocida, ya que la frecuencia en pacientes con HAP no puede estimarse a partir de los datos disponibles, o bien se les ha asignado una frecuencia basada en los datos del estudio clínico del estudio pivotal de tadalafilo controlado con placebo

Frecuencia estimada: Muy común (1/10), común (1/100 a $<1/10$), poco común (1/1000 a $<1/100$), rara (1/10000 a $<1/1000$), muy rara ($<1/10000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy común	Común	Poco común	Raro	Desconocida ¹
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacciones de hipersensibilidad ⁵			Angioedema
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza ⁵	Síncope, migraña ⁵	Convulsiones ⁵ , amnesia transitoria ⁵		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo eventos hemorrágicos)
Trastornos oculares				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), oclusión vascular retiniana, defecto del campo visual
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos		Pérdida repentina de la audición
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones ^{2, 5}	Muerte súbita cardíaca ^{2, 5} , taquicardia ^{2, 5}		Angina de pecho inestable, arritmia ventricular, infarto de miocardio ²
Trastornos vasculares				
Enrojecimiento	Hipotensión	Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión de los senos paranasales y rinitis)	Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas, dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal) ³	Vómitos, reflujo gastroesofágico			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Erupción	Urticaria ⁵ , hiperhidrosis (sudoración) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo molestias en las extremidades)				
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Incremento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , hemorragia peneana, hematospermia		Erecciones prolongadas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
	Edema facial, dolor de pecho ²			

1. Eventos no reportados en los estudios de registro y que no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos de estudios clínicos o posteriores a la comercialización del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

2. La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos eventos tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

3. Los términos reales de MedDRA incluidos son malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar estomacal.

4. Término clínico no MedDRA debe incluir reportes de condiciones de sangrado menstrual anormal/excesivo, tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia o hemorragia vaginal.

5. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos posteriores a la comercialización o a los estudios clínicos del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; y además, las frecuencia estimadas se basan en sólo 1 o 2 pacientes que experimentaron la reacción adversa en el estudio pivotal de tadalafilo controlado con placebo.

6. El dolor de cabeza fue la reacción adversa reportada con más frecuencia. El dolor de cabeza puede ocurrir al principio de la terapia; y disminuye con el tiempo incluso si se continua el tratamiento.

Datos posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de tadalafilo. Se ha decidido incluir estos eventos debido a su gravedad, a la frecuencia de notificación, a la falta de una causalidad alternativa clara o a una combinación de estos factores. Dado que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista no incluye los eventos adversos que se reportan a partir de los ensayos clínicos y que se mencionan en otra parte de esta sección.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cardiovasculares y cerebrovasculares: Se han reportado eventos cardiovasculares graves, ejemplo infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular, dolor en el pecho, palpitaciones y taquicardia, después de la comercialización en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos de estos eventos se presentaron durante o poco después de la actividad sexual, y unos pocos ocurrieron poco después del uso de tadalafilo sin actividad sexual. Se reportó que otros se presentaron horas o días después del uso de tadalafilo y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con tadalafilo, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Cuerpo en general: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

Nervioso: Migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones y amnesia global transitoria.

Oftalmológico: Defecto del campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana y NAION.

Otológico: Se han reportado casos de disminución o pérdida repentina de la audición después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos adversos otológicos. En muchos casos, la información de seguimiento médico era limitada. No es posible determinar si estos eventos notificados están relacionados directamente con el uso de tadalafilo, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de audición, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Urogenital: Priapismo

Interacciones

El metabolismo de macitentan a sus metabolitos activos es catalizado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos para OATP1B1 y OATP1B3 y macitentan no es sustrato para P-gP y MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no inhiben o inducen a las enzimas del citocromo P450 (CYP), ni son inhibidores de la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de sustancias activas, incluyendo P-gP, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

A concentraciones intestinales clínicamente relevantes, macitentan inhibe el BRCP in vitro.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) no se vio afectado por macitentan. Los datos correspondientes para acenocumarol y fenprocumon no están disponibles.

Sildenafil: En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día se incrementó en 15% en el AUC y en 26% en la $C_{máx}$. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en 8% en el AUC y en 10% en la $C_{máx}$ durante la administración concomitante de macitentan. El sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó la farmacocinética de macitentan (incremento del 6% en el AUC y disminución del 1% en la $C_{máx}$) mientras que hubo una reducción del 15% en el AUC y 18% en la $C_{máx}$ del metabolito activo de macitentan.

Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una única dosis oral de macitentan 10 mg se incrementó aproximadamente en 2 veces. La $C_{máx}$ se incrementó en un 28% en presencia de ketoconazol. El AUC y la $C_{máx}$ del metabolismo activo de macitentan se redujo en 26% y 51%, respectivamente.

Se debe tener precaución cuando macitentan se administre concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 (ejemplo: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir).

Fluconazol: En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor dual moderado del CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan puede incrementarse aproximadamente 3.8 veces según el modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés).

Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e inhibidores moderados del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición a macitentan (incremento del 10% en AUC y disminución del 3% en $C_{máx}$) o a su metabolito activo (disminución del 3% en AUC y 4% en $C_{máx}$) en el estado estacionario.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rifampicina: El tratamiento concomitante con una dosis diaria de rifampicina 600 mg, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición a macitentan en el estado estacionario en 79% en AUC y 60% en $C_{m\acute{a}x}$, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin modificación en AUC e incremento del 17% en $C_{m\acute{a}x}$).

Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: Una dosis diaria de macitentan 10 mg no influyó en la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg noretisterona y 35 mcg de etinilestradiol).

Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama: Macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética de riociguat o rosuvastatina 10 mg (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que el alcohol y tadalafilo, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse incrementado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede incrementar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo incremento de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Uso con inhibidores del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se prescriba tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea incrementa la exposición a tadalafilo (AUC).

Lactosa

OPSYNVI® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Poblaciones Especiales

Poblaciones especiales

Pediatría (17 años de edad y menores)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSYNVI® en niños y adolescentes de 17 años o menores.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

OPSYNVI® no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave.

OPSYNVI® se recomienda para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que toleran 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia clínica con el uso de OPSYNVI® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Basado en los datos de los componentes individuales de tadalafilo, OPSYNVI® no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: oral

OPSYNVI® debe tomarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteras, con agua, y no deben masticarse, dividirse ni triturarse

Dosificación y grupo etario

Posología y Administración

Posología – Adultos de 18 años de edad y mayores

La dosis recomendada de OPSYNVI® es una tableta una vez al día.

Cambiar de macitentan y tadalafilo como componentes individuales a OPSYNVI®

Los pacientes que actualmente reciben tratamiento con 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) una vez al día como componentes individuales pueden cambiar a OPSYNVI®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 22 de Noviembre 2021allegado mediante radicado 20221159363
- Información para Prescribir versión CCDS 22 de Noviembre 2021allegado mediante radicado 20221159363

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración para la asociación de macitentan más tadalafilo tableta recubierta en la indicación “...El tratamiento a largo plazo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS cuya HAP es idiopática, hereditaria, asociada con enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita. OPSYNVI® debe usarse en pacientes que actualmente reciben tratamiento concomitante con dosis fija de macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg (20 mg x 2) en tabletas separadas". Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el estudio AC-055-405 – OPTIMA (NCT02968901): Estudio de fase IV prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, abierto, que exploró la eficacia y seguridad de la terapia combinada de macitentan y tadalafilo en 46 participantes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) recién diagnosticada (<6 meses antes del día 1) y sin tratamiento previo, con un cateterismo cardíaco derecho reciente y una resistencia vascular pulmonar (RVP) $\geq 400 \text{ dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$ (≥ 5 unidades Wood) en un plazo de 6 meses. Los participantes debían tener una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) ≥ 50 metros en el momento del tamizaje. El estudio incluyó un período de 16 semanas durante el cual se evaluaron la eficacia y la seguridad, seguido de un período de extensión opcional para evaluar la seguridad. El tratamiento fue: Día 1: macitentan 10 mg y tadalafilo 20 mg/día, el cual se aumenta en el día 8 ± 3 días a tadalafilo a 40 mg/día, manteniendo macitentan 10 mg, y tratamiento de mantenimiento a partir del día 15 ± 3 días con macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg/día. El criterio principal de valoración fue la RVP al inicio y a la semana 16. Los criterios de valoración secundarios fueron: porcentaje de pacientes con reducción de la RVP ≥ 30 % desde el inicio hasta la semana 16; cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la presión auricular derecha media, mPAP, índice cardíaco, resistencia pulmonar total, saturación de oxígeno venoso mixto, 6MWD, FC y péptido natriurético cerebral N-terminal pro (NT-proBNP); y porcentaje de pacientes con mejoría/empeoramiento de FC desde el inicio hasta la semana 16.

La edad media de los 46 participantes fue de 57.4 años (intervalo: 28-76). La mayoría de los participantes fueron mujeres (65.2%), de las cuales 7 (23.3%) estaban en edad fértil. El tiempo medio ($\pm$ DE) desde el diagnóstico de HAP hasta la visita de tamizaje fue de 29.6 $\pm$ 55.2 días (intervalo: 0-314 días). Para la mayoría de los 46 participantes, la etiología de la HAP era: idiopática (63.0%), asociada a enfermedades del tejido conectivo (19.6%), hereditaria (6.5%), inducida por anorexígeno (4.4%) y asociada a infección por VIH (2.2%). En la línea de base, 36 (78.3%) participantes estaban en la clase funcional (FC) III de la OMS y 10 (21.7%) participantes estaban en la FC II de la OMS. De los 46 participantes, 44 completaron las 16 semanas de tratamiento (2 suspendieron el tratamiento por: revisión de la etiología, n=1; evento adverso y sospecha de enfermedad venooclusiva, n=1). 44 pacientes ingresaron al período de extensión y 39 completaron el estudio (5 suspendieron tratamiento debido a: evento adverso y revisión de la etiología, n=1; evento adverso y muerte, n=1; muerte, n=2; decisión del paciente, n=1).

El cociente de la media geométrica de la semana 16 con respecto a la RVP inicial fue de 0,53 (IC del 95%: 0,47–0,59), lo que representó una reducción del 47%. Se produjo una disminución de ≥ 30 % en la RVP entre el inicio y la semana 16 en el 87,0% (IC del 95%: 73,7–95,1) de los pacientes.

Con respecto a la seguridad, se informó al menos un evento adverso en 43 (93,5%) pacientes y se informaron eventos adversos graves en 13 (28,3%) pacientes. Tres (6,5%) pacientes tuvieron un evento adverso que provocó la interrupción del tratamiento del estudio (un evento adverso por falta de eficacia antes de la semana 16, uno de ineficacia del tratamiento después de la semana 16 y uno de empeoramiento de la HAP después de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la semana 16). Los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico (28,3%), cefalea (23,9%), diarrea (19,6%), disnea (15,2%), anemia (13,0%) y astenia (13,0%).

Las principales limitaciones del estudio fueron la naturaleza abierta no controlada del diseño, el pequeño tamaño de la muestra y el corto periodo de seguimiento.

Con base en lo anterior la Sala considera que persiste incertidumbre sobre el real beneficio de la asociación macitentan 10 mg + tadalafilo 40 mg, en cuanto al efecto en calidad y/o cantidad de vida de los pacientes, por cuanto la información clínica allegada, incluyendo el estudio OPTIMA, no ha demostrado que el uso en combinación sea superior al uso en monoterapia de cada uno de los agentes macitentan y tadalafilo por separado. Por consiguiente, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que permita despejar esta incertidumbre en la indicación propuesta.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Precisar el estudio y composición del producto que somete para evaluación de bioequivalencia, por cuanto presenta 3 estudios realizados en diferentes sitios, pero revisada la información indica que el estudio que cumple bioequivalencia corresponde a la composición de la fórmula FDC 002 que corresponde al estudio AC-077-101, debe considerar el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016, en el sentido establecer el producto que presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y al grupo de registro sanitario. De allí la importancia y obligación del solicitante de presentar en forma clara, precisa, exacta y completa la solicitud.
2. Por cuanto hacen un proceso de moler la materia prima de los principios activos macitentan y tadalafilo allegar el soporte indexado del proceso realizado para la modificación del tamaño de partícula y los resultados de las características fisicoquímicas y las pruebas de estabilidad antes y después del proceso.
3. Allegar los resultados de las pruebas de solubilidad (razón Dosis/Solubilidad de 250 mL o menor), permeabilidad, los perfiles de disolución a los pH exigidos para demostrar el comportamiento de la disolución del producto por cuanto solo está allegando perfiles en un medio pH 5.5 para macitentan y para tadalafilo en agua con lauril sulfato los cuales no son suficientes. Tenga en cuenta que estos resultados deben ser para el producto sin modificación y con modificación de los principios activos.
4. Aclarar la función de humectante del excipiente lauril sulfato de sodio.
5. Aclarar porque el bioanálisis fue realizado en diferente centro para Tadalafilo en Analytical Clinical Concepts y para Macitentan en Actetion Pharmaceuticals Ltda. Informar las razones técnicas y la evidencia que en el protocolo quedo registrado el análisis realizado por diferente centro.
6. Allegar diligenciado el Formato de Presentación de Estudios De Biodisponibilidad (BD) Y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, con los datos correspondientes para cada ítem, por cuanto no está desglosada para los

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

productos de referencia. Adicionalmente, aclarar porque presenta dos productos test en el estudio, se evidencia con las potencias para los dos grupos MATT15-03 Macitentan 100,2 y tadalafilo 100,4 y para MATT15-04 Macitentan 97,1% y Tadalafilo 99.1, considerando que se debe realizar el estudio con el mismo producto.

- 7 Allegar la validación del transporte de las muestras que incluya toma de muestra de los participantes hasta el momento de los análisis en cada centro considerando que fueron diferentes.
- 8 Allegar la validación de cada técnica analítica, que evidencie la prueba de selectividad, determinación de los dos principios activos Macitentan y Tadalafilo, ser realizada con el placebo y producto terminado con la composición que está presentando el producto Opsynvi® (Macitental/tadalafilo) 10 mg/ 40 mg tableta recubierta para obtener registro sanitario. Por cuanto las validaciones presentadas fueron realizadas para una composición diferente sin la asociación y cantidades diferentes de la composición final. Adicionalmente, allegar la descripción de la prueba de precisión intermedia y la linealidad del método. Tenga en cuenta que debe allegar los resultados con soportes cromatográficos (20% del total obtenido). Debe ser presentado por centro analítico por cuanto fueron diferentes.
- 9 Allegar la estabilidad de las muestras analizadas para Macitentan y Tadalafilo, que evidencie resultados del tiempo cero (toma de la muestra hasta el análisis de las mismas), evidenciando las condiciones a las que fueron sometidas hasta el momento del análisis en cada sitio de análisis; allegar los cromatogramas los cuales deben contener información que permita trazabilidad entre ellas fecha de análisis, identificación de la muestra inyectada, etc.
- 10 Allegar la evidencia que se consideró el estado cardiovascular en los exámenes previos de los participantes con base en las advertencias presentadas para los productos aprobados con los principios activos aprobados por separado y reportado por agencias regulatorias reconocidas por el Invima que manifiestan en la información de seguridad que existe un grado de riesgo cardiaco.
- 11 Aclarar por qué indican 124 participantes en el estudio AC-077-101 pero allegan resultados de 57 datos para cada principio activo no evidenciando que sea cruzado.
- 12 Allegar la información que en el consentimiento informado se contempló la prueba de embarazo y los controles una vez terminado el estudio para las voluntarias mujeres.
- 13 Allegar certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los centros que realizaron la etapa analítica y la etapa estadística para Macitentan y Tadalafilo, los cuales deben evidenciar estar aprobados en los periodos que se desarrollaron las actividades correspondientes del estudio (Artículo 2 de la resolución 662 de 2022).

- 14 Allegar nuevamente los cromatogramas con la información legible porque presentan cromatogramas que no permiten obtener información contenida en los mismos, la cual es necesaria para la trazabilidad (folios 3027-3772).
- 15 Allegar la información del estudio de bioequivalencia generado directamente por los centros responsables de las etapas analítica y estadística, la información presentada en su mayoría es una transcripción y no cumple con sistema de calidad documental. Es obligatorio presentar el estudio generado por los directamente responsables de cada etapa.
- 16 Para la demostración de F2 presenta un comparativo entre productos terminados de diferentes sitios de comercialización de los cuales adquirió muestras, y reporta resultados de diferentes laboratorios responsables de análisis, no se evidencia el mismo procedimiento. Allegar los perfiles de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y con el producto que presenta para solicitud de registro sanitario.
- 17 Aclarar la información que presenta correspondiente al comité de ética en los folios 384, 7386, 7403, la cual no es coherente con el tema.

Adicionalmente, la Sala considera inapropiado mencionar en la indicación “...para reducir la morbilidad en pacientes...” en concordancia con lo expresado en el artículo 2 del Decreto 677 de 1995, en relación con la definición de “Indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a reducción de morbilidad. Asimismo, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

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

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

3.1.4.4 AKEEGA® 100 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20239504
Radicado : 20221231464
Fecha : 08/11/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene de niraparib tosilato monohidrato equivalentes a 100 mg de niraparib base, 500 mg de acetato de abiraterona

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes descritos en la sección Información farmacéutica.

Mujeres que están embarazadas o tengan sospecha de embarazo.

Insuficiencia hepática moderada o severa.

Precauciones y Advertencias

Reacciones adversas hematológicas

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia y neutropenia) en pacientes tratados con niraparib.

Se recomienda realizar análisis sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante los próximos dos meses, seguido de un monitoreo mensual durante el primer año y luego cada dos meses durante el resto del tratamiento, se recomienda monitorear los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento.

Basado en los valores individuales de laboratorio, se puede recomendar el monitoreo semanal durante el segundo mes.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica severa persistente, incluyendo pancitopenia, que no se resuelve dentro de los 28 días posteriores a la interrupción, se debe discontinuar AKEEGA®.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido al riesgo de trombocitopenia, otros medicamentos conocidos por reducir el recuento de plaquetas se deben utilizar con precaución en pacientes que toman AKEEGA®.

Hipertensión

AKEEGA® puede causar hipertensión arterial y la hipertensión arterial preexistente se debe controlar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con AKEEGA®. Se debe monitorear la presión arterial por lo menos semanalmente durante dos meses, posteriormente una vez al mes durante el primer año y luego cada dos meses durante el tratamiento con AKEEGA®.

Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido al exceso de mineralocorticoides

AKEEGA® puede causar hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia del incremento de los niveles de mineralocorticoides resultante de la inhibición del CYP17. La coadministración de un corticosteroide suprime la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés), lo que resulta en una reducción en la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Se requiere precaución en el tratamiento de pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes pueden verse comprometidas por hipocalemia (por ejemplo, aquellos con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, angina de pecho severa o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular) y aquellos con insuficiencia renal severa. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipocalemia en asociación con el tratamiento con AKEEGA®. Se debe corregir y controlar la hipocalemia y la retención de líquidos.

Antes de tratar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, antecedentes de insuficiencia cardíaca o eventos cardíacos como cardiopatía isquémica), se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. La retención de líquidos (incremento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva se deben controlar cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada mes, y se deben corregir las anomalías. Se debe usar AKEEGA® con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés)

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (MRI).

Ha habido informes de PRES en pacientes que reciben 300 mg de niraparib (un componente de AKEEGA®) como monoterapia en la población con cáncer de ovario. En el estudio MAGNITUDE, entre los pacientes con cáncer de próstata tratados con 200 mg de niraparib, no se notificaron casos de PRES.

En el caso de PRES, el tratamiento con AKEEGA® se debe suspender permanentemente y se debe instituir un manejo médico adecuado.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los estudios clínicos, se produjeron incrementos marcados de las enzimas hepáticas que condujeron a la interrupción del tratamiento, aunque estos fueron poco frecuentes. Los niveles séricos de aminotransferasa y bilirrubina total se deben medir antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y posteriormente cada mes. Si se desarrollan síntomas clínicos o signos sugestivos de hepatotoxicidad, se deben medir las aminotransferasas séricas inmediatamente. Si en algún momento la ALT o AST se eleva por encima de 5 veces el ULN, se debe interrumpir el tratamiento con AKEEGA® y se debe vigilar de cerca la función hepática. Descontinuar permanentemente AKEEGA® en pacientes que desarrollen una elevación simultáneo de ALT superior a 3 x ULN y bilirrubina total superior a 2 x ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

El tratamiento solo puede reiniciarse después que los resultados de las pruebas de la función hepática retornen al valor basal del paciente y a una dosis reducida de 1 tableta de AKEEGA® (equivalente a niraparib 100 mg/acetato de abiraterona 500 mg). A los pacientes a quienes se les reinicia el tratamiento, se les debe monitorear aminotransferasas séricas como mínimo cada dos semanas durante 3 meses y posteriormente cada mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 100 mg/500 mg diarios (1 tableta), se debe interrumpir el tratamiento con AKEEGA®.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces el ULN) en cualquier momento mientras están en tratamiento, el tratamiento con AKEEGA® se debe interrumpir permanentemente.

Los pacientes con hepatitis viral activa o sintomática fueron excluidos de los estudios clínicos; por lo tanto, no hay datos que respalden el uso de AKEEGA® en esta población.

No existen datos sobre la seguridad clínica y la eficacia de AKEEGA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] $\leq 3 \times$ ULN o Child- Pugh Clase B o C). No se debe utilizar AKEEGA® en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró acetato de abiraterona (un componente de AKEEGA®) más prednisona o prednisolona a pacientes con diabetes preexistente que reciben pioglitazona o repaglinida (metabolizada por CYP2C8); por lo tanto, los niveles de glicemia se deben controlar en pacientes con diabetes.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado MDS/AML, incluyendo casos con desenlace fatal, en estudios de cáncer de ovario entre pacientes que recibieron 300 mg de niraparib (un componente de AKEEGA®).

No se han observado casos de MDS/AML en pacientes tratados con 200 mg o niraparib y 1000 mg de acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona.

Para sospechas de MDS/AML o toxicidades hematológicas prolongadas que no se han resuelto con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis, se debe remitir al paciente a un

hematólogo para una evaluación adicional. Si se confirma MDS y/o AML, se debe discontinuar permanentemente el tratamiento con AKEEGA® y se debe tratar apropiadamente al paciente.

Retiro de corticosteroides y cobertura de situaciones de estrés

Se recomienda precaución y se debe monitorear la insuficiencia adrenocortical si se retira la prednisona o prednisolona de los pacientes. Si AKEEGA® continúa después de que se retiran los corticosteroides, los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de exceso de mineralocorticoides (ver información anterior).

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que están sometidos a un estrés inusual, se puede indicar una dosis incrementada de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Incremento de las fracturas y la mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda el tratamiento con AKEEGA® en combinación con Ra-223 debido a un mayor riesgo de fracturas y una tendencia al incremento de la mortalidad entre pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos, como se observó en los estudios clínicos con acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de AKEEGA® en combinación con prednisona o prednisolona.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso simultáneo de AKEEGA® con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de niraparib/acetato de abiraterona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con niraparib/acetato de abiraterona no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de AKEEGA® se basa en los datos de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Cohorte 1 de MAGNITUDE (sujetos HRR positivos; N=212). Las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados ocurrieron en > 20% de los 212 pacientes, en la Cohorte 1 de MAGNITUDE fueron anemia (46.2%), hipertensión

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

arterial (31.1%), estreñimiento (30.7%), fatiga (26.4%), náuseas (23.6%) y trombocitopenia (21.2%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 observadas con mayor frecuencia fueron anemia (29.7%), hipertensión arterial (14.6%), trombocitopenia (6.6%), neutropenia (6.6%) y fosfatasa alcalina en sangre elevada (5.2%).

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas en el grupo de AKEEGA® en el estudio MAGNITUDE que ocurrieron con un incremento absoluto $\geq 1\%$ en la frecuencia en comparación con placebo y acetato de abiraterona más prednisona (AAP) o fueron eventos de especial interés. Las RAs también se describen por clase de órganos y sistemas y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada agrupación de frecuencias, las RAs se presentan en orden descendente de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas en MAGNITUDE

Clase de órganos/sistemas		AKEEGA® N=212			Placebo + AAP N=211		
	Categoría de frecuencia ^a	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Reacción adversa							
Infecciones e infestaciones							
Infección de las vías urinarias	Frecuente	9.4	3.3	0	6.2	1.9	0
Nasofaringitis	Frecuente	3.8	0	0	2.8	0	0
Bronquitis	Frecuente	1.4	0	0	0.5	0	0
Urosepsis	Poco frecuente	0.9	0.9	0	0.5	0.5	0
Conjuntivitis	Poco frecuente	0.9	0	0	0	0	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia	Muy frecuente	46.2	28.3	1.4	20.4	7.6	0
Trombocitopenia	Muy frecuente	21.2	2.8	3.8	8.5	2.4	0
Neutropenia	Muy frecuente	13.7	5.2	1.4	5.7	1.4	0
Leucopenia	Muy frecuente	10.4	1.9	0	2.4	0.5	0
Linfopenia	Frecuente	9.0	3.3	0.5	1.9	0.5	0.5
Trastornos del sistema inmunológico							
Hipersensibilidad ^b	Frecuente	1.4	0	0	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición							
Hiporexia	Muy frecuente	14.2	0.5	0	6.2	0.5	0
Hipocalcemia	Muy frecuente	13.7	2.8	0	9.5	2.8	0
Hipertrigliceridemia	Poco frecuente	0.9	0	0	0.5	0	0
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	10.4	0	0	3.8	0	0
Depresión	Frecuente	2.4	0	0	1.4	0	0
Ansiedad	Frecuente	1.4	0	0	2.4	0	0
Confusión	Poco frecuente	0.5	0	0	0.9	0	0
Trastornos del sistema nervioso							
Mareos	Muy frecuente	11.3	0.5	0	5.7	0	0
Cefalea	Frecuente	8.0	0.5	0	9.0	0	0
Disgeusia	Poco frecuente	0.9	0	0	0.9	0	0
Trastornos cardíacos							
Taquicardia	Frecuente	3.3	0.5	0	1.9	0	0
Palpitaciones	Frecuente	2.8	0	0	0.5	0.5	0
Fibrilación auricular	Frecuente	2.4	0.9	0	1.4	0	0
Insuficiencia cardíaca ^c	Frecuente	1.8	0.5	0.5	1.4	0.5	0
Infarto de miocardio	Frecuente	1.4	0.9	0.5	1.4	0.5	0
Angina de pecho ^d	Poco frecuente	0.9	0.5	0	1.9	0.9	0
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente	0.5	0.5	0	0	0	0
Trastornos vasculares							
Hipertensión arterial	Muy frecuente	31.1	14.6	0	20.9	12.3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Disnea	Muy frecuente	16.0	1.9	0	5.7	0.9	0
Tos	Frecuente	7.1	0	0	4.7	0	0
Embolia pulmonar	Frecuente	4.7	3.3	0	0.9	0.9	0
Neumonitis	Frecuente	2.4	0	0	0	0	0
Epistaxis	Poco frecuente	0.9	0	0	1.4	0	0
Trastornos gastrointestinales							
Estreñimiento	Muy frecuente	30.7	0	0	13.7	0	0
Náuseas	Muy frecuente	23.6	0.5	0	13.7	0	0
Vómito	muy frecuente	13.2	0.5	0	6.6	0.5	0

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dolor abdominal ^a	Frecuente	8.9	0.9	0	8.5	0	0
Dispepsia	Frecuente	6.1	0	0	2.8	0	0
Diarrea	Frecuente	4.7	0.5	0	3.8	0	0
Distensión abdominal	Frecuente	3.8	0	0	0.5	0	0
Estomatitis	Frecuente	1.9	0	0	1.4	0	0
Boca seca	Frecuente	2.8	0	0	1.4	0	0
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis ^f	Frecuente	1.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0
Insuficiencia hepática aguda	Poco frecuente	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Erupción ^g	Frecuente	4.7	0	0	3.8	0	0
Fotosensibilidad	Poco frecuente	0.9	0	0	0	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Dolor de espalda	Muy frecuente	14.6	2.4	0	20.9	0.9	0
Artralgia	Muy frecuente	13.2	0.5	0	9.5	0.5	0
Mialgia	Frecuente	2.4	0	0	3.3	0.9	0
Trastornos renales y urinarios							
Hematuria	Frecuente	6.6	0.9	0	3.8	0.5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Fatiga	Muy frecuente	26.4	3.3	0	16.6	4.3	0
Astenia	Muy frecuente	15.6	0.5	0	9.0	0.5	0
Edema periférico	Frecuente	9.4	0	0	8.5	0	0
Inflamación de la mucosa	Poco frecuente	0.5	0	0	0	0	0
Investigaciones							
Fosfatasa alcalina en sangre incrementada	Frecuente	9.9	4.2	0.9	6.6	2.4	0
Pérdida de peso	Frecuente	9.0	0.9	0	2.4	0	0
Creatinina en sangre incrementada	Frecuente	9.0	1.4	0	3.8	0	0.5
AST incrementada	Frecuente	5.2	0.9	0	9.5	2.8	0
ALT incrementada	Frecuente	4.7	0	0	10.4	4.7	0
Gamma-glutamil transferasa incrementada	Poco frecuente	0.9	0	0	0.5	0	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos							
Fracturas ^h	Frecuente	5.9	1.0	0	8.2	3.0	0

^a Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas se basan en el período controlado con placebo del estudio clínico

^b Incluye erupción por fármacos

^c Incluye insuficiencia cardíaca congestiva, cor pulmonale, disfunción ventricular izquierda

^d Incluye enfermedad de las arterias coronarias, síndrome coronario agudo

^e Incluye dolor abdominal superior

^f Incluye hepatitis aguda, fulminante, citólisis hepática, hepatotoxicidad

^g Incluye erupción, eritema, dermatitis, erupción maculopapular, erupción prurítica

^h Incluye osteoporosis y todas las fracturas con excepción de las fracturas patológicas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a medicamentos con los componentes individuales de AKEEGA®, pero no se observaron en la Cohorte 1 de MAGNITUDE: miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia suprarrenal, alveolitis alérgica, pancitopenia, neutropenia febril, reacción anafiláctica, PRES, crisis hipertensiva, AML/síndrome mielodisplásico.

Toxicidades hematológicas

Las toxicidades hematológicas (anemia, trombocitopenia y neutropenia), incluidos los hallazgos de laboratorio, son las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a niraparib (un componente de AKEEGA®). Estas toxicidades generalmente ocurrieron dentro de los primeros dos meses de tratamiento y la incidencia disminuyó con el tiempo.

En el estudio MAGNITUDE y otros estudios de AKEEGA®, los siguientes parámetros hematológicos fueron criterios de inclusión: recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) ≥ 1500 células/ μL ; plaquetas ≥ 100000 células/ μL y hemoglobina ≥ 9 g/dL. Las reacciones adversas hematológicas se trataron con la monitorización de los valores en el laboratorio y modificación de la dosis.

Anemia

La anemia fue la reacción adversa más frecuente (46.2%) y el evento de grado ≥ 3 más frecuentemente observado (29.7%) en el estudio MAGNITUDE. La anemia ocurrió temprano durante el curso de la terapia (mediana del tiempo hasta la aparición de 57 días), lo cual respaldó la práctica de monitorear regularmente los parámetros hematológicos de laboratorio con el inicio de la terapia combinada. La anemia podría tratarse con éxito con modificaciones de dosis y medidas de apoyo. En el estudio MAGNITUDE, se produjeron interrupciones de la dosis en el 22.2% de los pacientes y reducciones de dosis en el 13%. 26% de los pacientes recibieron al menos una transfusión relacionada con la anemia. La anemia causó interrupción del tratamiento en un número relativamente pequeño de pacientes (2.4%).

Trombocitopenia

En el estudio MAGNITUDE, el 21.2% de los pacientes tratados reportaron trombocitopenia, mientras que el 6.6% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3-4. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la primera aparición fue 43 días. En el estudio MAGNITUDE, la trombocitopenia se trató con modificación de la dosis (interrupción del 9.4% y reducción del 2.8%) y transfusión de plaquetas (2.4%) cuando correspondía. La discontinuación ocurrió en el 0.5% de los pacientes. En el estudio MAGNITUDE, el 1.4% de los pacientes experimentaron un evento hemorrágico.

Neutropenia

En el estudio MAGNITUDE, el 14% de los pacientes experimentaron neutropenia, con neutropenia de grado 3-4 reportada en el 6.6% de los pacientes. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer informe de neutropenia fue 50 días. La neutropenia condujo a la interrupción del tratamiento en el 6.6% de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 1.4%. No hubo interrupciones del tratamiento debido a la neutropenia. La neutropenia puede incrementar el riesgo de contraer infecciones graves. En el estudio MAGNITUDE, el 0.9% de los pacientes tenían una infección concurrente. No hubo eventos de sepsis neutropénica o neutropenia febril.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una reacción adversa para ambos componentes de AKEEGA® y los pacientes con hipertensión arterial no controlada (presión arterial sistólica persistente [BP, por sus siglas en inglés] ≥ 160 mmHg o BP diastólica ≥ 100 mmHg) se excluyeron en todos los estudios de combinación. Se notificó hipertensión arterial en el 31% de los pacientes, de los cuales el 15% tenía grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipertensión arterial fue 56 días. La hipertensión arterial se manejó con medicación adyuvante. No hubo discontinuación del tratamiento debido a la hipertensión arterial.

Los pacientes deben tener la presión arterial controlada antes de iniciar AKEEGA® y la presión arterial debe ser monitoreada durante el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos cardíacos

Acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®, incrementa los niveles de mineralocorticoides y conlleva un riesgo de eventos cardiovasculares. La exposición previa a ADT, así como la edad avanzada, son riesgos adicionales para la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El exceso de mineralocorticoides puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos. El estudio MAGNITUDE excluyó a los pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa, evidenciada por infarto de miocardio, eventos tromboticos arteriales y venosos en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA o la medición de la fracción de eyección cardíaca de $< 50\%$. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca deben ser clínicamente optimizados y se debe instituir un manejo adecuado de los síntomas. Si hay una disminución clínicamente significativa en la función cardíaca, considerar la discontinuación de AKEEGA®.

En el estudio MAGNITUDE, los eventos cardiovasculares adversos mayores más frecuentes [MACE, por sus siglas en inglés (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca)] fueron cardiopatía isquémica (1.9%) sin eventos mortales. La insuficiencia cardíaca también se reportó en el 1.9% de los pacientes.

Además, se notificaron arritmias en el 12.7% de los pacientes. Estos fueron principalmente eventos de bajo grado: palpitaciones, taquicardias y arritmias auriculares sin aparición de arritmias ventriculares consecuentes.

El manejo de los factores de riesgo cardíaco (incluyendo hipertensión, dislipidemia y diabetes) debe optimizarse en los pacientes que reciben AKEEGA® y estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de enfermedad cardíaca.

Hepatotoxicidad

Se había reconocido que la hepatotoxicidad era un riesgo importante identificado para acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®. El mecanismo de hepatotoxicidad de acetato de abiraterona no se entiende completamente. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (clasificación del NCI) y los pacientes con clase B y C según Child-Turcotte-Pugh fueron excluidos de los estudios de combinación de AKEEGA®.

En el estudio MAGNITUDE y en todos los estudios clínicos combinados, el riesgo de hepatotoxicidad se mitigó mediante la exclusión de pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas de las pruebas de función hepática (bilirrubina total sérica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ o bilirrubina directa $\leq 1 \times \text{ULN}$ y AST o ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$).

La incidencia global de hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue 12% en ambos grupos. La mayoría de estos eventos fueron incrementos de aminotransferasa de bajo grado. Los eventos de grado 3 ocurrieron en el 1.4% de los pacientes y un evento de grado 4 ocurrió en un solo paciente (0.5%). No hubo muertes por hepatotoxicidad. La incidencia de SAEs también fue baja (0.9%). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue 30 días. La hepatotoxicidad se trató con interrupciones de la dosis en el 1.4% y reducción de dosis en el 0.9% de los pacientes. Solo un paciente (0.5%) en el estudio MAGNITUDE discontinuó el tratamiento debido a la hepatotoxicidad.

Las aminotransferasas séricas deben medirse antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada mes. Las pruebas de

función hepática anormales que se desarrollan en pacientes tratados con AKEEGA® se debe manejar con la interrupción del tratamiento. El tratamiento se debe reanudar solo después del retorno de las pruebas de la función hepática al estado basal del paciente. El tratamiento en pacientes con elevaciones de ALT o AST $> 20 \times$ ULN debe discontinuarse permanentemente. El tratamiento en pacientes que desarrollan una elevación simultánea de ALT $> 3 \times$ ULN y una bilirrubina total $> 2 \times$ ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación simultánea se debe discontinuar permanentemente.

Interacciones

Efecto de los alimentos sobre abiraterona

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción farmacológica con AKEEGA®; sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos individuales (niraparib y acetato de abiraterona). Aunque los alimentos no afectan las exposiciones de niraparib, la administración de alimentos incrementa significativamente la absorción de acetato de abiraterona. Se debe tomar AKEEGA® al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®.

Interacciones con otros fármacos

Interacciones farmacocinéticas

No se ha realizado ningún estudio clínico que evalúe las interacciones farmacológicas con AKEEGA®. Las interacciones que se han identificado en estudios con componentes individuales de AKEEGA® (niraparib o acetato de abiraterona) determinan las interacciones que pueden ocurrir con AKEEGA®. La coadministración de niraparib (200 mg una vez al día) y acetato de abiraterona (1000 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de niraparib ni de acetato de abiraterona.

En las Tablas 2 y 3, se describen los principales sistemas de enzimas metabolizadoras y transportadores que están involucrados en la disposición de niraparib y abiraterona y son importantes en la determinación de la interacción farmacológica potencial para AKEEGA®.

Tabla 2: Efecto de otros medicamentos en AKEEGA®

Interacción farmacocinética	Niraparib (derivado del componente individual)	Acetato de abiraterona (derivado del componente individual)	Recomendación para AKEEGA®
Como sustrato de la enzima metabolizadora	<i>Niraparib como sustrato de enzimas metabolizadoras:</i> Niraparib es un sustrato de las carboxilesterasas (CEs, por sus siglas en inglés) y UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs, por sus siglas en inglés) <i>in vivo</i>. El metabolismo oxidativo mediado por CYP de niraparib es mínimo <i>in vivo</i> (Ver sección <i>Propiedades farmacodinámicas</i>).	<i>Acetato de abiraterona como sustrato de enzimas metabolizadoras:</i> Acetato de abiraterona se hidroliza rápidamente a abiraterona (metabolito activo) <i>in vivo</i> por la carboxilesterasa, pero no a través del CYPs. Abiraterona se metaboliza posteriormente a través de la sulfatación, la hidroxilación y las vías oxidativas (ver sección <i>Propiedades Farmacodinámicas</i>). En un estudio clínico de interacción	Se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan [<i>Hypericum perforatum</i>]) durante el tratamiento con AKEEGA® a menos que no haya alternativa terapéutica. No es necesario ajustar la dosis para

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		farmacocinética de sujetos sanos pretratados con un potente inductor del CYP3A4, rifampicina, 600 mg diarios durante seis días, seguido de una dosis única de acetato de abiraterona 1000 mg, el AUC₀₋₂₄ plasmático promedio de abiraterona se redujo en un 55%. En un estudio de interacción farmacocinética clínica separado de sujetos sanos, la coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.	AKEEGA® cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4.
Como sustrato del transportador de fármacos	<i>Niraparib como sustrato de transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 y MATE1/2):</i> Niraparib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Sin embargo, debido a su alta permeabilidad y biodisponibilidad, el riesgo de interacciones clínicamente relevantes con medicamentos que inhiben estos transportadores es poco probable. Niraparib no es un sustrato de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) ni de la proteína 2 asociada a la resistencia multifármaco (MRP2, por sus siglas en inglés). El metabolito primario principal M1 no	<i>Abiraterona y AA como sustrato de transportadores de eflujo y absorción</i> Abiraterona y AA no son sustratos de P-gp. Se desconoce información sobre otros transportadores para abiraterona o AA.	No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben la P-gp (por ejemplo, amiodarona, verapamilo) o BCRP (por ejemplo, osimertinib, velpatasvir y eltrombopag). No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben los transportadores de absorción OATP1B1 o 1B3 (por ejemplo, gemfibrozilo,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

es un sustrato de P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. Niraparib no es un sustrato de extrusión multifármaco y de toxinas (MATE)-1 o 2, mientras que M1 es un sustrato de ambos. <i>Niraparib como sustrato de transportadores hepáticos y renales:</i> Ni niraparib ni M1 son sustratos de transportadores de absorción hepática (polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 [OATP1B1], 1B3 [OATP1B3] o transportador de cationes orgánicos 1 [OCT1]) o de absorción renal (transportador de aniones orgánicos 1 [OAT1], 3 [OAT3] y transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2]).	ritonavir) u OCT1 (por ejemplo, dolutegravir). No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben OAT1 (por ejemplo, probenecid) o OAT3 (por ejemplo, probenecid, diclofenaco) o transportadores de absorción de OCT2 (por ejemplo, cimetidina, quinidina).
--	--

Tabla 3: Efecto de AKEEGA® en otros medicamentos

Interacción farmacocinética	Niraparib (derivado de un componente individual)	Acetato de abiraterona (derivado de un componente individual)	Recomendación para AKEEGA®
Como inhibidores o inductores metabólicos	Ni niraparib ni M1 son inhibidores de ninguna enzima CYP metabolizadora de principios activos, a saber, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5. Aunque no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha establecido el potencial de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal a concentraciones relevantes de niraparib. Niraparib no presentó efecto inhibitor contra las	Abiraterona es un inhibidor de las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico de interacción farmacológica para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una dosis única del sustrato del CYP2D6, dextrometorfano, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó aproximadamente 2.9	Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, en particular, aquellos que tienen un rango terapéutico estrecho (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina) debido al

	isoformas UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 y UGT2B7) hasta 200 μM <i>in vitro</i>. Por lo tanto, el potencial para una inhibición clínicamente relevante de las UGT por niraparib es mínimo. Ni niraparib ni M1 son inductores del CYP3A4 <i>in vitro</i>. <i>In vitro</i>, niraparib induce débilmente al CYP1A2 a altas concentraciones y no se pudo descartar completamente la relevancia clínica de este efecto. M1 no es un inductor del CYP1A2.	veces. El AUC₂₄ para dextrofanano, el metabolito activo de dextrometorfano se incrementó aproximadamente en un 33%. En un estudio de interacción farmacológica del CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y las AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron cada uno en un 10% cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona.	componente de niraparib. Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, en particular, aquellos que tienen un rango terapéutico estrecho (por ejemplo, clozapina, teofilina y ropinirol) debido al componente de niraparib. Se recomienda precaución al administrar AKEEGA® con medicamentos activados o metabolizados por CYP2D6, en particular con medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho debido al componente de acetato de abiraterona. Se debe considerar la reducción de la dosis de los medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son metabolizados por CYP2D6. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2D6 figuran metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona,
--	---	---	--

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). Se deben monitorear a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se usan simultáneamente con AKEEGA® debido al componente de acetato de abiraterona. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2C8 se incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección <i>Advertencias y precauciones</i>)
Como inhibidor del transportador de fármacos	Niraparib no es un inhibidor de BSEP o MRP2. <i>In vitro</i>, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente, y BCRP con un $IC_{50} = 161 \mu M$ y $5.8 \mu M$, respectivamente. Por lo tanto, no se puede excluir una interacción clínicamente significativa relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo, aunque sea poco probable. Niraparib es un inhibidor de MATE1 y -2 con IC_{50} de $0.18 \mu M$ y $\leq 0.14 \mu M$, respectivamente.	<i>In vitro</i>, se demostró que los principales metabolitos, sulfato de abiraterona y N-óxido de sulfato de abiraterona, inhiben el transportador de absorción hepática OATP1B1 y, como consecuencia, pueden incrementar las concentraciones de medicamentos eliminados por OATP1B1. No existen datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en transportadores para abiraterona. Se	Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con sustratos de BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato) debido al componente de niraparib. No se puede excluir el incremento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son sustratos de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	El metabolito principal M1 no parece ser un inhibidor de P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2. Ni niraparib ni M1 son un inhibidor del polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3). <i>In vitro</i>, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con un IC₅₀ = 34.4 µM. Ni niraparib ni M1 inhiben el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2).	desconoce la información para otros transportadores de fármacos.	transportadores MATE-1 y -2 (por ejemplo, metformina). Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos que se someten a un transporte de absorción por OCT1, como metformina, debido al componente de niraparib.
--	--	---	--

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado AKEEGA® con vacunas o agentes inmunosupresores.

Los datos sobre niraparib, en combinación con medicamentos citotóxicos, son limitados. Se debe tener precaución si AKEEGA® se utiliza en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos. Se desconoce la seguridad de la inmunización durante el tratamiento con AKEEGA® con vacunas vivas o vivas atenuadas y la respuesta a la inmunización con cualquier vacuna.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos (17 años de edad y menores)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de AKEEGA® en niños.

No existe un uso relevante de AKEEGA® en pacientes pediátricos de 17 años o menores.

Pacientes ancianos (65 años de edad y mayores)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática

AKEEGA® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Hepatotoxicidad

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad $\geq$ grado 3 (alanina aminotransferasa [ALT] incrementada o aspartato aminotransferasa [AST] incrementada por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad [ULN, por sus siglas en inglés]), el tratamiento con AKEEGA® se debe interrumpir y se debe vigilar de cerca la función hepática.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces el ULN) mientras reciben AKEEGA®, se debe discontinuar permanentemente el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descontinuar permanentemente AKEEGA® en pacientes que desarrollen una elevación simultánea de ALT superior a 3 x ULN y bilirrubina total superior a 2 x ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Dosis y administración

AKEEGA® es una combinación de dos principios activos: niraparib, un inhibidor de PARP, y acetato de abiraterona, un inhibidor de CYP17.

Al considerar el uso de AKEEGA®, el estado positivo de las HRR debe establecerse mediante un método de prueba validado.

Dosis

La dosis recomendada de AKEEGA® es niraparib 200 mg/acetato de abiraterona 1000 mg (dos tabletas de 100 mg/500 mg), en una dosis diaria única aproximadamente a la misma hora todos los días. AKEEGA® debe tomarse con el estómago vacío. AKEEGA® debe tomarse al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®. Las tabletas deben ingerirse enteras con agua.

Dosis de prednisona o prednisolona

AKEEGA® se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

Dosis olvidada(s)

Si se olvida una dosis de AKEEGA®, prednisona o prednisolona, debe tomarse lo antes posible el mismo día retomando el horario normal al día siguiente. No se deben tomar tabletas adicionales para compensar la dosis olvidada.

Descontinuación del tratamiento

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis

Reacciones adversas no hematológicas

Para los pacientes que desarrollan reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento y se debe instituir un tratamiento médico adecuado. El tratamiento con AKEEGA® no debe reiniciarse hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o basal.

Reacciones adversas hematológicas

Para los pacientes que desarrollan una toxicidad hematológica $\geq$ grado 3 o intolerable, la administración de AKEEGA® se debe interrumpir en lugar de discontinuar y se debe considerar el tratamiento de apoyo. Descontinuar permanentemente AKEEGA® si la toxicidad hematológica

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis. Para la anemia de grado ≥ 3 , se debe interrumpir AKEEGA® y proporcionar un tratamiento de apoyo hasta que se recupere a grado ≤ 2 . Considerar la posibilidad de reducir la dosis si persiste la anemia (dos tabletas de 50 mg/500 mg). Las recomendaciones de ajuste de dosis para trombocitopenia y neutropenia se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de dosis para trombocitopenia y neutropenia

Grado 1	Sin cambios, considerar el monitoreo semanal
Grado 2	Por lo menos monitoreo semanal y considerar retener AKEEGA® hasta la recuperación a grado 1 o basal. Reanudar AKEEGA® con recomendación de monitoreo semanal durante 28 días después del reinicio.
Grado ≥ 3	Interrumpir el uso de AKEEGA® (y monitorear por lo menos semanalmente) hasta que las plaquetas y los neutrófilos se recuperen a grado 1 o niveles basales. Luego, reiniciar AKEEGA® o, si está justificado, usar dos tabletas de menor concentración (50 mg/500 mg). Se recomienda el monitoreo hematológico semanal durante 28 días después de reiniciar la dosis.
Segunda aparición $\geq$ grado 3	Interrumpir el uso de AKEEGA® y monitorear por lo menos semanalmente hasta que las plaquetas y/o neutrófilos se recuperen a grado 1. El tratamiento debe reiniciarse con tabletas de menor concentración (50 mg/500 mg). Se recomienda el monitoreo semanal durante 28 días después de reiniciar el tratamiento con tabletas de menor concentración de AKEEGA®. Si el paciente ya estaba en tratamiento con tabletas de menor concentración de AKEEGA® (50 mg/500 mg), considerar la discontinuación del tratamiento.
Tercera aparición $\geq$ grado 3	Interrumpir de manera permanente el tratamiento.

¹Durante la interrupción del tratamiento con AKEEGA®, acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona pueden ser considerados por el médico y administrados para mantener la dosis diaria de acetato de abiraterona (consultar la información para prescripción de acetato de abiraterona).

La dosificación adicional con AKEEGA® se puede reiniciar solo cuando la toxicidad debida a trombocitopenia y neutropenia mejora a grado 1 o se resuelve.

Si está justificado, el tratamiento se puede reiniciar con una menor concentración de AKEEGA® 50 mg/500 mg (2 tabletas). Para las reacciones adversas más frecuentes, ver sección Reacciones adversas.

Monitoreo recomendado

Se deben obtener análisis sanguíneos completos antes de iniciar el tratamiento, semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante los próximos dos meses, seguido de un monitoreo mensual durante el primer año y luego cada dos meses durante el resto del tratamiento para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico.

Las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total deben medirse antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada mes durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento. Se debe

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

monitorear el potasio sérico mensualmente durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento.

El monitoreo de la presión arterial debe ocurrir semanalmente durante los primeros 2 meses, mensualmente durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento.

En pacientes con hipocalcemia preexistente o aquellos que desarrollan hipocalcemia mientras están siendo tratados con AKEEGA®, considerar mantener el nivel de potasio del paciente en ≥ 4.0 mM.

Administración

Las tabletas deben tomarse como una dosis única, una vez al día con el estómago vacío. AKEEGA® se debe tomar al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®. Las tabletas de AKEEGA® deben ingerirse enteras con agua. No romper, triturar ni masticar las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 6 abril 2022 allegado mediante radicado No. 20221231464
- Información para Prescribir Versión CCDS 6 abril 2022 allegado mediante radicado No. 20221231464

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación de niraparib 100 mg y abiraterona 500 mg tableta recubierta en la indicación “... *la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada*”.

El interesado allega como soporte principal el estudio 64091742PCR3001 – MAGNITUDE (NCT03748641): Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de niraparib en combinación con acetato de abiraterona más prednisona versus placebo combinado con abiraterona más prednisona como tratamiento de primera línea para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés), en pacientes positivos para mutaciones de los genes HRR. El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS). Los desenlaces secundarios claves incluyeron: tiempo a quimioterapia citotóxica, tiempo a progresión sintomática y sobrevida global.

Los pacientes se incluyeron en las cohortes 1 o 2 de acuerdo con el screening para mutaciones HRR y, posteriormente, se aleatorizaron a recibir placebo o niraparib en combinación con abiraterona.

En las cohortes 1 y 2, los pacientes fueron aleatorizados para recibir niraparib 200 mg oral una vez al día o placebo en combinación con abiraterona 1000 mg oral más prednisolona 10 mg al día.

Los pacientes fueron seleccionados para la cohorte 1 o 2 de acuerdo con el pre-screening según biomarcador positivo o negativo para alteraciones HRR. Los biomarcadores positivos incluyen ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2. Los pacientes con biomarcador positivo se eligieron con ≥ 1 prueba previa a la aleatorización. Los pacientes negativos en el biomarcador HRR fueron testeados en tejido y plasma antes de la aleatorización. La cohorte 3, una cohorte adicional, incluye pacientes que recibirán una formulación de 200 mg de niraparib con abiraterona 1000 mg más prednisona 10 mg.

Los pacientes fueron estratificados según previo uso de taxanos para cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés), inhibidores del receptor androgénico para mCSPC o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nmCRPC, por sus siglas en inglés), abiraterona como primera línea en mCRPC.

Cohorte 1: 423 sujetos con alteraciones del gen HRR Asignados al azar a niraparib 200 mg (o placebo) y acetato de abiraterona + prednisona (AAP) (1000 mg/10 mg) diariamente como combinación de agente único.

Cohorte 2: 247 sujetos sin alteraciones del gen HRR Asignados al azar a niraparib 200 mg (o placebo) y AAP (1000 mg/10 mg) diariamente como combinación de agente único.

Cohorte 3: 95 sujetos con alteraciones del gen HRR Tratamiento abierto no aleatorizado con niraparib/ acetato de abiraterona (AA) (200 mg/1000 mg) como combinación de dosis fija + prednisona (10 mg) diariamente.

La cohorte 1 de 423 pacientes (Estudio MAGNITUDE) con HRR BM+ fueron aleatorizados a NIRA + AAP (n = 212) o placebo + AAP (n = 211). La mediana de edad fue de 69 años, el 23 % tenía AAP previa, el 21 % tenía metástasis viscerales y el 53 % tenía mutaciones BRCA1/2. La mediana de seguimiento fue de 18,6 meses. NIRA + AAP mejoró significativamente la SLPr por BICR en el subgrupo BRCA1/2 y en todos los pacientes HRR BM+, lo que redujo el riesgo de progresión o muerte en un 47 % (16,6 frente a 10,9 meses) y un 27 % (16,5 frente a 13,7 meses) respectivamente, frente a PBO + AAP. La SLPr evaluada por el investigador fue consistente con BICR. NIRA + AAP retrasó TTCC, TTSP y TTPP y mejoró ORR en pacientes con HRR BM+. El primer análisis provisional del sistema operativo es inmaduro. El análisis de inutilidad planificado previamente en 233 pacientes con HRR BM- no mostró ningún beneficio de agregar NIRA a AAP en el criterio de valoración compuesto preespecificado (primero de progresión de PSA o rPFS; HR, 1,09; IC del 95 %, 0,75-1,57). No se observaron nuevas señales de seguridad. En los pacientes HRR BM+, el 67 % y el 46,4 % tuvieron EA de grado 3/4 y el 9 % y el 3,8 % interrumpieron

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el tratamiento en los brazos NIRA + AAP y PBO + AAP, respectivamente. No hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida general (FACT-P).

Con base en la información anterior la Sala considera que se requiere información clínica con más tiempo de seguimiento del estudio en curso MAGNITUDE con resultados de:

- Datos de sobrevida global, considerando que la sobrevida global en la indicación propuesta es menor a tres años y lo allegado corresponde a datos inmaduros.
- Datos desagregados, mostrando los resultados de las mutaciones BRCA1 Y BRCA2 y otras mutaciones (ATM, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2).

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

Estudio *in vivo* Akeega 100 mg/500 mg tabletas recubiertas:

1. Allegar los perfiles individuales de concentración-tiempo (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de los sujetos evaluados.
2. Allegar 20% de los cromatogramas para cada uno de los parámetros de la validación bioanalítica tanto de Niraparib como de Abiraterona los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
3. Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, del reporte bioanalítico (20% del total) de los voluntarios los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
4. Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas al estudio o actas de las monitorias realizadas, donde se evidencie la documentación evaluada durante el desarrollo del estudio.
5. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*.
6. Allegar el formato de consentimiento informado del estudio *in vivo*.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica, y estadística.
8. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para los estándares internos utilizados en la validación bioanalítica tanto de Niraparib como de Abiraterona.
9. Indicar el tamaño (cantidad en unidades) del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.

3.1.4.5 AKEEGA® 50 MG / 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20239522
Radicado : 20221231587
Fecha : 09/11/2022
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene niraparib tosilato monohidrato equivalentes a 50 mg de niraparib base, 500 mg de acetato de abiraterona

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes descritos en la sección Información farmacéutica.

Mujeres que están embarazadas o tengan sospecha de embarazo.

Insuficiencia hepática moderada o severa.

Precauciones y Advertencias

Reacciones adversas hematológicas

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia y neutropenia) en pacientes tratados con niraparib.

Se recomienda realizar análisis sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante los próximos dos meses, seguido de un monitoreo mensual durante el primer año y luego cada dos meses durante el resto del tratamiento, se recomienda monitorear los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento.

Basado en los valores individuales de laboratorio, se puede recomendar el monitoreo semanal durante el segundo mes.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica severa persistente, incluyendo pancitopenia, que no se resuelve dentro de los 28 días posteriores a la interrupción, se debe discontinuar AKEEGA®.

Debido al riesgo de trombocitopenia, otros medicamentos conocidos por reducir el recuento de plaquetas se deben utilizar con precaución en pacientes que toman AKEEGA®.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipertensión

AKEEGA® puede causar hipertensión arterial y la hipertensión arterial preexistente se debe controlar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con AKEEGA®. Se debe monitorear la presión arterial por lo menos semanalmente durante dos meses, posteriormente una vez al mes durante el primer año y luego cada dos meses durante el tratamiento con AKEEGA®.

Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido al exceso de mineralocorticoides

AKEEGA® puede causar hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia del incremento de los niveles de mineralocorticoides resultante de la inhibición del CYP17. La coadministración de un corticosteroide suprime la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés), lo que resulta en una reducción en la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Se requiere precaución en el tratamiento de pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes pueden verse comprometidas por hipocalemia (por ejemplo, aquellos con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, angina de pecho severa o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular) y aquellos con insuficiencia renal severa. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipocalemia en asociación con el tratamiento con AKEEGA®. Se debe corregir y controlar la hipocalemia y la retención de líquidos.

Antes de tratar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, antecedentes de insuficiencia cardíaca o eventos cardíacos como cardiopatía isquémica), se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. La retención de líquidos (incremento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva se deben controlar cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada mes, y se deben corregir las anomalías. Se debe usar AKEEGA® con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés)

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (MRI).

Ha habido informes de PRES en pacientes que reciben 300 mg de niraparib (un componente de AKEEGA®) como monoterapia en la población con cáncer de ovario. En el estudio MAGNITUDE, entre los pacientes con cáncer de próstata tratados con 200 mg de niraparib, no se notificaron casos de PRES.

En el caso de PRES, el tratamiento con AKEEGA® se debe suspender permanentemente y se debe instituir un manejo médico adecuado.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En los estudios clínicos, se produjeron incrementos marcados de las enzimas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hepáticas que condujeron a la interrupción del tratamiento, aunque estos fueron poco frecuentes. Los niveles séricos de aminotransferasa y bilirrubina total se deben medir antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y posteriormente cada mes. Si se desarrollan síntomas clínicos o signos sugestivos de hepatotoxicidad, se deben medir las aminotransferasas séricas inmediatamente. Si en algún momento la ALT o AST se eleva por encima de 5 veces el ULN, se debe interrumpir el tratamiento con AKEEGA® y se debe vigilar de cerca la función hepática. Descontinuar permanentemente AKEEGA® en pacientes que desarrollen una elevación simultáneo de ALT superior a 3 x ULN y bilirrubina total superior a 2 x ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

El tratamiento solo puede reiniciarse después que los resultados de las pruebas de la función hepática retornen al valor basal del paciente y a una dosis reducida de 1 tableta de AKEEGA® (equivalente a niraparib 100 mg/acetato de abiraterona 500 mg). A los pacientes a quienes se les reinicia el tratamiento, se les debe monitorear aminotransferasas séricas como mínimo cada dos semanas durante 3 meses y posteriormente cada mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 100 mg/500 mg diarios (1 tableta), se debe interrumpir el tratamiento con AKEEGA®.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces el ULN) en cualquier momento mientras están en tratamiento, el tratamiento con AKEEGA® se debe interrumpir permanentemente.

Los pacientes con hepatitis viral activa o sintomática fueron excluidos de los estudios clínicos; por lo tanto, no hay datos que respalden el uso de AKEEGA® en esta población.

No existen datos sobre la seguridad clínica y la eficacia de AKEEGA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] $\leq 3 \times$ ULN o Child- Pugh Clase B o C). No se debe utilizar AKEEGA® en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró acetato de abiraterona (un componente de AKEEGA®) más prednisona o prednisolona a pacientes con diabetes preexistente que reciben pioglitazona o repaglinida (metabolizada por CYP2C8); por lo tanto, los niveles de glicemia se deben controlar en pacientes con diabetes.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (MDS/AML, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado MDS/AML, incluyendo casos con desenlace fatal, en estudios de cáncer de ovario entre pacientes que recibieron 300 mg de niraparib (un componente de AKEEGA®).

No se han observado casos de MDS/AML en pacientes tratados con 200 mg o niraparib y 1000 mg de acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona.

Para sospechas de MDS/AML o toxicidades hematológicas prolongadas que no se han resuelto con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis, se debe remitir al paciente a un hematólogo para una evaluación adicional. Si se confirma MDS y/o AML, se debe descontinuar permanentemente el tratamiento con AKEEGA® y se debe tratar apropiadamente al paciente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Retiro de corticosteroides y cobertura de situaciones de estrés

Se recomienda precaución y se debe monitorear la insuficiencia adrenocortical si se retira la prednisona o prednisolona de los pacientes. Si AKEEGA® continúa después de que se retiran los corticosteroides, los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de exceso de mineralocorticoides (ver información anterior).

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que están sometidos a un estrés inusual, se puede indicar una dosis incrementada de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Incremento de las fracturas y la mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda el tratamiento con AKEEGA® en combinación con Ra-223 debido a un mayor riesgo de fracturas y una tendencia al incremento de la mortalidad entre pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos, como se observó en los estudios clínicos con acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de AKEEGA® en combinación con prednisona o prednisolona.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso simultáneo de AKEEGA® con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de niraparib/acetato de abiraterona basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con niraparib/acetato de abiraterona no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de AKEEGA® se basa en los datos de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Cohorte 1 de MAGNITUDE (sujetos HRR positivos; N=212). Las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados ocurrieron en > 20% de los 212 pacientes, en la Cohorte 1 de MAGNITUDE fueron anemia (46.2%), hipertensión arterial (31.1%), estreñimiento (30.7%), fatiga (26.4%), náuseas (23.6%) y trombocitopenia (21.2%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 observadas con mayor frecuencia fueron anemia

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(29.7%), hipertensión arterial (14.6%), trombocitopenia (6.6%), neutropenia (6.6%) y fosfatasa alcalina en sangre elevada (5.2%).

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas en el grupo de AKEEGA® en el estudio MAGNITUDE que ocurrieron con un incremento absoluto $\geq 1\%$ en la frecuencia en comparación con placebo y acetato de abiraterona más prednisona (AAP) o fueron eventos de especial interés. Las RAs también se describen por clase de órganos y sistemas y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada agrupación de frecuencias, las RAs se presentan en orden descendente de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas en MAGNITUDE

Clase de órganos/sistemas		AKEEGA® N=212			Placebo + AAP N=211		
Reacción adversa	Categoría de frecuencia ^a	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Infecciones e infestaciones							
Infección de las vías urinarias	Frecuente	9.4	3.3	0	6.2	1.9	0
Nasofaringitis	Frecuente	3.8	0	0	2.8	0	0
Bronquitis	Frecuente	1.4	0	0	0.5	0	0
Urosepsis	Poco frecuente	0.9	0.9	0	0.5	0.5	0
Conjuntivitis	Poco frecuente	0.9	0	0	0	0	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia	Muy frecuente	46.2	28.3	1.4	20.4	7.6	0
Trombocitopenia	Muy frecuente	21.2	2.8	3.8	8.5	2.4	0
Neutropenia	Muy frecuente	13.7	5.2	1.4	5.7	1.4	0
Leucopenia	Muy frecuente	10.4	1.9	0	2.4	0.5	0
Linfopenia	Frecuente	9.0	3.3	0.5	1.9	0.5	0.5
Trastornos del sistema inmunológico							
Hipersensibilidad ^b	Frecuente	1.4	0	0	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición							
Hiporexia	Muy frecuente	14.2	0.5	0	6.2	0.5	0
Hipocalcemia	Muy frecuente	13.7	2.8	0	9.5	2.8	0
Hipertrigliceridemia	Poco frecuente	0.9	0	0	0.5	0	0
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	10.4	0	0	3.8	0	0
Depresión	Frecuente	2.4	0	0	1.4	0	0
Ansiedad	Frecuente	1.4	0	0	2.4	0	0
Confusión	Poco frecuente	0.5	0	0	0.9	0	0
Trastornos del sistema nervioso							
Mareos	Muy frecuente	11.3	0.5	0	5.7	0	0
Cefalea	Frecuente	8.0	0.5	0	9.0	0	0
Disgeusia	Poco frecuente	0.9	0	0	0.9	0	0
Trastornos cardíacos							
Taquicardia	Frecuente	3.3	0.5	0	1.9	0	0
Palpitaciones	Frecuente	2.8	0	0	0.5	0.5	0
Fibrilación auricular	Frecuente	2.4	0.9	0	1.4	0	0
Insuficiencia cardíaca ^c	Frecuente	1.8	0.5	0.5	1.4	0.5	0
Infarto de miocardio	Frecuente	1.4	0.9	0.5	1.4	0.5	0
Angina de pecho ^d	Poco frecuente	0.9	0.5	0	1.9	0.9	0
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente	0.5	0.5	0	0	0	0
Trastornos vasculares							
Hipertensión arterial	Muy frecuente	31.1	14.6	0	20.9	12.3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Disnea	Muy frecuente	16.0	1.9	0	5.7	0.9	0
Tos	Frecuente	7.1	0	0	4.7	0	0
Embolia pulmonar	Frecuente	4.7	3.3	0	0.9	0.9	0
Neumonitis	Frecuente	2.4	0	0	0	0	0
Epistaxis	Poco frecuente	0.9	0	0	1.4	0	0
Trastornos gastrointestinales							
Estreñimiento	Muy frecuente	30.7	0	0	13.7	0	0
Náuseas	Muy frecuente	23.6	0.5	0	13.7	0	0
Vómito	muy frecuente	13.2	0.5	0	6.6	0.5	0

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dolor abdominal ^a	Frecuente	8.9	0.9	0	8.5	0	0
Dispepsia	Frecuente	6.1	0	0	2.8	0	0
Diarrea	Frecuente	4.7	0.5	0	3.8	0	0
Distensión abdominal	Frecuente	3.8	0	0	0.5	0	0
Estomatitis	Frecuente	1.9	0	0	1.4	0	0
Boca seca	Frecuente	2.8	0	0	1.4	0	0
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis ^f	Frecuente	1.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0
Insuficiencia hepática aguda	Poco frecuente	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Erupción ^g	Frecuente	4.7	0	0	3.8	0	0
Fotosensibilidad	Poco frecuente	0.9	0	0	0	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Dolor de espalda	Muy frecuente	14.6	2.4	0	20.9	0.9	0
Artralgia	Muy frecuente	13.2	0.5	0	9.5	0.5	0
Mialgia	Frecuente	2.4	0	0	3.3	0.9	0
Trastornos renales y urinarios							
Hematuria	Frecuente	6.6	0.9	0	3.8	0.5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Fatiga	Muy frecuente	26.4	3.3	0	16.6	4.3	0
Astenia	Muy frecuente	15.6	0.5	0	9.0	0.5	0
Edema periférico	Frecuente	9.4	0	0	8.5	0	0
Inflamación de la mucosa	Poco frecuente	0.5	0	0	0	0	0
Investigaciones							
Fosfatasa alcalina en sangre incrementada	Frecuente	9.9	4.2	0.9	6.6	2.4	0
Pérdida de peso	Frecuente	9.0	0.9	0	2.4	0	0
Creatinina en sangre incrementada	Frecuente	9.0	1.4	0	3.8	0	0.5
AST incrementada	Frecuente	5.2	0.9	0	9.5	2.8	0
ALT incrementada	Frecuente	4.7	0	0	10.4	4.7	0
Gamma-glutamyl transferasa incrementada	Poco frecuente	0.9	0	0	0.5	0	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos							
Fracturas ^h	Frecuente	5.9	1.0	0	8.2	3.0	0

^a Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas se basan en el período controlado con placebo del estudio clínico

^b Incluye erupción por fármacos

^c Incluye insuficiencia cardíaca congestiva, cor pulmonale, disfunción ventricular izquierda

^d Incluye enfermedad de las arterias coronarias, síndrome coronario agudo

^e Incluye dolor abdominal superior

^f Incluye hepatitis aguda, fulminante, citólisis hepática, hepatotoxicidad

^g Incluye erupción, eritema, dermatitis, erupción maculopapular, erupción prurítica

^h Incluye osteoporosis y todas las fracturas con excepción de las fracturas patológicas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a medicamentos con los componentes individuales de AKEEGA®, pero no se observaron en la Cohorte 1 de MAGNITUDE: miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia suprarrenal, alveolitis alérgica, pancitopenia, neutropenia febril, reacción anafiláctica, PRES, crisis hipertensiva, AML/síndrome mielodisplásico.

Toxicidades hematológicas

Las toxicidades hematológicas (anemia, trombocitopenia y neutropenia), incluidos los hallazgos de laboratorio, son las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a niraparib (un componente de AKEEGA®). Estas toxicidades generalmente ocurrieron dentro de los primeros dos meses de tratamiento y la incidencia disminuyó con el tiempo.

En el estudio MAGNITUDE y otros estudios de AKEEGA®, los siguientes parámetros hematológicos fueron criterios de inclusión: recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) ≥ 1500 células/ μ ; plaquetas ≥ 100000 células/ μ L y hemoglobina ≥ 9 g/dL. Las reacciones adversas hematológicas se trataron con la monitorización de los valores en el laboratorio y modificación de la dosis.

Anemia

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La anemia fue la reacción adversa más frecuente (46.2%) y el evento de grado ≥ 3 más frecuentemente observado (29.7%) en el estudio MAGNITUDE. La anemia ocurrió temprano durante el curso de la terapia (mediana del tiempo hasta la aparición de 57 días), lo cual respaldó la práctica de monitorear regularmente los parámetros hematológicos de laboratorio con el inicio de la terapia combinada. La anemia podría tratarse con éxito con modificaciones de dosis y medidas de apoyo. En el estudio MAGNITUDE, se produjeron interrupciones de la dosis en el 22.2% de los pacientes y reducciones de dosis en el 13%. 26% de los pacientes recibieron al menos una transfusión relacionada con la anemia. La anemia causó interrupción del tratamiento en un número relativamente pequeño de pacientes (2.4%).

Trombocitopenia

En el estudio MAGNITUDE, el 21.2% de los pacientes tratados reportaron trombocitopenia, mientras que el 6.6% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3-4. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la primera aparición fue 43 días. En el estudio MAGNITUDE, la trombocitopenia se trató con modificación de la dosis (interrupción del 9.4% y reducción del 2.8%) y transfusión de plaquetas (2.4%) cuando correspondía. La discontinuación ocurrió en el 0.5% de los pacientes. En el estudio MAGNITUDE, el 1.4% de los pacientes experimentaron un evento hemorrágico.

Neutropenia

En el estudio MAGNITUDE, el 14% de los pacientes experimentaron neutropenia, con neutropenia de grado 3-4 reportada en el 6.6% de los pacientes. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el primer informe de neutropenia fue 50 días. La neutropenia condujo a la interrupción del tratamiento en el 6.6% de los pacientes y a la reducción de la dosis en el 1.4%. No hubo interrupciones del tratamiento debido a la neutropenia. La neutropenia puede incrementar el riesgo de contraer infecciones graves. En el estudio MAGNITUDE, el 0.9% de los pacientes tenían una infección concurrente. No hubo eventos de sepsis neutropénica o neutropenia febril.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una reacción adversa para ambos componentes de AKEEGA® y los pacientes con hipertensión arterial no controlada (presión arterial sistólica persistente [BP, por sus siglas en inglés] ≥ 160 mmHg o BP diastólica ≥ 100 mmHg) se excluyeron en todos los estudios de combinación. Se notificó hipertensión arterial en el 31% de los pacientes, de los cuales el 15% tenía grado ≥ 3 . La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipertensión arterial fue 56 días. La hipertensión arterial se manejó con medicación adyuvante. No hubo discontinuación del tratamiento debido a la hipertensión arterial.

Los pacientes deben tener la presión arterial controlada antes de iniciar AKEEGA® y la presión arterial debe ser monitoreada durante el tratamiento.

Eventos cardíacos

Acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®, incrementa los niveles de mineralocorticoides y conlleva un riesgo de eventos cardiovasculares. La exposición previa a ADT, así como la edad avanzada, son riesgos adicionales para la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El exceso de mineralocorticoides puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos. El estudio MAGNITUDE excluyó a los pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa, evidenciada por infarto de miocardio, eventos trombóticos arteriales y

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

venosos en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA o la medición de la fracción de eyección cardíaca de $< 50\%$. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca deben ser clínicamente optimizados y se debe instituir un manejo adecuado de los síntomas. Si hay una disminución clínicamente significativa en la función cardíaca, considerar la discontinuación de AKEEGA®.

En el estudio MAGNITUDE, los eventos cardiovasculares adversos mayores más frecuentes [MACE, por sus siglas en inglés (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca)] fueron cardiopatía isquémica (1.9%) sin eventos mortales. La insuficiencia cardíaca también se reportó en el 1.9% de los pacientes.

Además, se notificaron arritmias en el 12.7% de los pacientes. Estos fueron principalmente eventos de bajo grado: palpitaciones, taquicardias y arritmias auriculares sin aparición de arritmias ventriculares consecuentes.

El manejo de los factores de riesgo cardíaco (incluyendo hipertensión, dislipidemia y diabetes) debe optimizarse en los pacientes que reciben AKEEGA® y estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de enfermedad cardíaca.

Hepatotoxicidad

Se había reconocido que la hepatotoxicidad era un riesgo importante identificado para acetato de abiraterona, un componente de AKEEGA®. El mecanismo de hepatotoxicidad de acetato de abiraterona no se entiende completamente. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (clasificación del NCI) y los pacientes con clase B y C según Child-Turcotte-Pugh fueron excluidos de los estudios de combinación de AKEEGA®.

En el estudio MAGNITUDE y en todos los estudios clínicos combinados, el riesgo de hepatotoxicidad se mitigó mediante la exclusión de pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas de las pruebas de función hepática (bilirrubina total sérica $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ o bilirrubina directa $\leq 1 \times \text{ULN}$ y AST o ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$).

La incidencia global de hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue 12% en ambos grupos. La mayoría de estos eventos fueron incrementos de aminotransferasa de bajo grado. Los eventos de grado 3 ocurrieron en el 1.4% de los pacientes y un evento de grado 4 ocurrió en un solo paciente (0.5%). No hubo muertes por hepatotoxicidad. La incidencia de SAEs también fue baja (0.9%). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hepatotoxicidad en el estudio MAGNITUDE fue 30 días. La hepatotoxicidad se trató con interrupciones de la dosis en el 1.4% y reducción de dosis en el 0.9% de los pacientes. Solo un paciente (0.5%) en el estudio MAGNITUDE discontinuó el tratamiento debido a la hepatotoxicidad.

Las aminotransferasas séricas deben medirse antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada mes. Las pruebas de función hepática anormales que se desarrollan en pacientes tratados con AKEEGA® se debe manejar con la interrupción del tratamiento. El tratamiento se debe reanudar solo después del retorno de las pruebas de la función hepática al estado basal del paciente. El tratamiento en pacientes con elevaciones de ALT o AST $> 20 \times \text{ULN}$ debe discontinuarse permanentemente. El tratamiento en pacientes que desarrollan una elevación simultánea de ALT $> 3 \times \text{ULN}$ y una

bilirrubina total > 2 x ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación simultánea se debe discontinuar permanentemente.

Interacciones

Efecto de los alimentos sobre abiraterona

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción farmacológica con AKEEGA®; sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos individuales (niraparib y acetato de abiraterona). Aunque los alimentos no afectan las exposiciones de niraparib, la administración de alimentos incrementa significativamente la absorción de acetato de abiraterona. Se debe tomar AKEEGA® al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®.

Interacciones con otros fármacos

Interacciones farmacocinéticas

No se ha realizado ningún estudio clínico que evalúe las interacciones farmacológicas con AKEEGA®. Las interacciones que se han identificado en estudios con componentes individuales de AKEEGA® (niraparib o acetato de abiraterona) determinan las interacciones que pueden ocurrir con AKEEGA®. La coadministración de niraparib (200 mg una vez al día) y acetato de abiraterona (1000 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de niraparib ni de acetato de abiraterona.

En las Tablas 2 y 3, se describen los principales sistemas de enzimas metabolizadoras y transportadores que están involucrados en la disposición de niraparib y abiraterona y son importantes en la determinación de la interacción farmacológica potencial para AKEEGA®.

Tabla 2: Efecto de otros medicamentos en AKEEGA®

Interacción farmacocinética	Niraparib (derivado del componente individual)	Acetato de abiraterona (derivado del componente individual)	Recomendación para AKEEGA®
Como sustrato de la enzima metabolizadora	<i>Niraparib como sustrato de enzimas metabolizadoras:</i> Niraparib es un sustrato de las carboxilesterasas (CEs, por sus siglas en inglés) y UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs, por sus siglas en inglés) <i>in vivo</i>. El metabolismo oxidativo mediado por CYP de niraparib es mínimo <i>in vivo</i> (Ver sección <i>Propiedades farmacodinámicas</i>).	<i>Acetato de abiraterona como sustrato de enzimas metabolizadoras:</i> Acetato de abiraterona se hidroliza rápidamente a abiraterona (metabolito activo) <i>in vivo</i> por la carboxilesterasa, pero no a través del CYPs. Abiraterona se metaboliza posteriormente a través de la sulfatación, la hidroxilación y las vías oxidativas (ver sección <i>Propiedades Farmacodinámicas</i>). En un estudio clínico de interacción	Se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan [<i>Hypericum perforatum</i>]) durante el tratamiento con AKEEGA® a menos que no haya alternativa terapéutica. No es necesario ajustar la dosis para

		farmacocinética de sujetos sanos pretratados con un potente inductor del CYP3A4, rifampicina, 600 mg diarios durante seis días, seguido de una dosis única de acetato de abiraterona 1000 mg, el AUC₀₋₂₄ plasmático promedio de abiraterona se redujo en un 55%. En un estudio de interacción farmacocinética clínica separado de sujetos sanos, la coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.	AKEEGA® cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4.
Como sustrato del transportador de fármacos	<i>Niraparib como sustrato de transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 y MATE1/2):</i> Niraparib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Sin embargo, debido a su alta permeabilidad y biodisponibilidad, el riesgo de interacciones clínicamente relevantes con medicamentos que inhiben estos transportadores es poco probable. Niraparib no es un sustrato de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) ni de la proteína 2 asociada a la resistencia multifármaco (MRP2, por sus siglas en inglés). El metabolito primario principal M1 no	<i>Abiraterona y AA como sustrato de transportadores de eflujo y absorción</i> Abiraterona y AA no son sustratos de P-gp. Se desconoce información sobre otros transportadores para abiraterona o AA.	No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben la P-gp (por ejemplo, amiodarona, verapamilo) o BCRP (por ejemplo, osimertinib, velpatasvir y eltrombopag). No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben los transportadores de absorción OATP1B1 o 1B3 (por ejemplo, gemfibrozilo,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

es un sustrato de P-gp, BCRP, BSEP o MRP2. Niraparib no es un sustrato de extrusión multifármaco y de toxinas (MATE)-1 o 2, mientras que M1 es un sustrato de ambos. <i>Niraparib como sustrato de transportadores hepáticos y renales:</i> Ni niraparib ni M1 son sustratos de transportadores de absorción hepática (polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 [OATP1B1], 1B3 [OATP1B3] o transportador de cationes orgánicos 1 [OCT1]) o de absorción renal (transportador de aniones orgánicos 1 [OAT1], 3 [OAT3] y transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2]).	ritonavir) u OCT1 (por ejemplo, dolutegravir). No es necesario ajustar la dosis de AKEEGA® cuando se administra simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben OAT1 (por ejemplo, probenecid) o OAT3 (por ejemplo, probenecid, diclofenaco) o transportadores de absorción de OCT2 (por ejemplo, cimetidina, quinidina).
--	--

Tabla 3: Efecto de AKEEGA® en otros medicamentos

Interacción farmacocinética	Niraparib (derivado de un componente individual)	Acetato de abiraterona (derivado de un componente individual)	Recomendación para AKEEGA®
Como inhibidores o inductores metabólicos	Ni niraparib ni M1 son inhibidores de ninguna enzima CYP metabolizadora de principios activos, a saber, CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5. Aunque no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha establecido el potencial de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal a concentraciones relevantes de niraparib. Niraparib no presentó efecto inhibitor contra las	Abiraterona es un inhibidor de las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico de interacción farmacológica para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una dosis única del sustrato del CYP2D6, dextrometorfano, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó aproximadamente 2.9	Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, en particular, aquellos que tienen un rango terapéutico estrecho (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina) debido al

	isoformas UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 y UGT2B7) hasta 200 μM <i>in vitro</i>. Por lo tanto, el potencial para una inhibición clínicamente relevante de las UGT por niraparib es mínimo. Ni niraparib ni M1 son inductores del CYP3A4 <i>in vitro</i>. <i>In vitro</i>, niraparib induce débilmente al CYP1A2 a altas concentraciones y no se pudo descartar completamente la relevancia clínica de este efecto. M1 no es un inductor del CYP1A2.	veces. El AUC₂₄ para dextrofanano, el metabolito activo de dextrometorfano se incrementó aproximadamente en un 33%. En un estudio de interacción farmacológica del CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y las AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron cada uno en un 10% cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona.	componente de niraparib. Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, en particular, aquellos que tienen un rango terapéutico estrecho (por ejemplo, clozapina, teofilina y ropinirol) debido al componente de niraparib. Se recomienda precaución al administrar AKEEGA® con medicamentos activados o metabolizados por CYP2D6, en particular con medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho debido al componente de acetato de abiraterona. Se debe considerar la reducción de la dosis de los medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son metabolizados por CYP2D6. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2D6 figuran metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona,
--	---	---	--

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). Se deben monitorear a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se usan simultáneamente con AKEEGA® debido al componente de acetato de abiraterona. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2C8 se incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección <i>Advertencias y precauciones</i>).
Como inhibidor del transportador de fármacos	Niraparib no es un inhibidor de BSEP o MRP2. <i>In vitro</i>, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente, y BCRP con un $IC_{50} = 161 \mu M$ y $5.8 \mu M$, respectivamente. Por lo tanto, no se puede excluir una interacción clínicamente significativa relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo, aunque sea poco probable. Niraparib es un inhibidor de MATE1 y -2 con IC_{50} de $0.18 \mu M$ y $\leq 0.14 \mu M$, respectivamente.	<i>In vitro</i>, se demostró que los principales metabolitos, sulfato de abiraterona y N-óxido de sulfato de abiraterona, inhiben el transportador de absorción hepática OATP1B1 y, como consecuencia, pueden incrementar las concentraciones de medicamentos eliminados por OATP1B1. No existen datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en transportadores para abiraterona. Se	Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con sustratos de BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato) debido al componente de niraparib. No se puede excluir el incremento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son sustratos de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	El metabolito principal M1 no parece ser un inhibidor de P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 o MATE1/2. Ni niraparib ni M1 son un inhibidor del polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) o 1B3 (OATP1B3). <i>In vitro</i>, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con un IC₅₀ = 34.4 µM. Ni niraparib ni M1 inhiben el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2).	desconoce la información para otros transportadores de fármacos.	transportadores MATE-1 y -2 (por ejemplo, metformina). Se recomienda precaución cuando AKEEGA® se combina con principios activos que se someten a un transporte de absorción por OCT1, como metformina, debido al componente de niraparib.
--	--	---	--

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado AKEEGA® con vacunas o agentes inmunosupresores.

Los datos sobre niraparib, en combinación con medicamentos citotóxicos, son limitados. Se debe tener precaución si AKEEGA® se utiliza en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos. Se desconoce la seguridad de la inmunización durante el tratamiento con AKEEGA® con vacunas vivas o vivas atenuadas y la respuesta a la inmunización con cualquier vacuna.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos (17 años de edad y menores)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de AKEEGA® en niños.

No existe un uso relevante de AKEEGA® en pacientes pediátricos de 17 años o menores.

Pacientes ancianos (65 años de edad y mayores)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática

AKEEGA® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Hepatotoxicidad

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad $\geq$ grado 3 (alanina aminotransferasa [ALT] incrementada o aspartato aminotransferasa [AST] incrementada por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad [ULN, por sus siglas en inglés]), el tratamiento con AKEEGA® se debe interrumpir y se debe vigilar de cerca la función hepática.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces el ULN) mientras reciben AKEEGA®, se debe discontinuar permanentemente el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descontinuar permanentemente AKEEGA® en pacientes que desarrollen una elevación simultánea de ALT superior a 3 x ULN y bilirrubina total superior a 2 x ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Dosis y administración

AKEEGA® es una combinación de dos principios activos: niraparib, un inhibidor de PARP, y acetato de abiraterona, un inhibidor de CYP17.

Al considerar el uso de AKEEGA®, el estado positivo de las HRR debe establecerse mediante un método de prueba validado.

Dosis

La dosis recomendada de AKEEGA® es niraparib 200 mg/acetato de abiraterona 1000 mg (dos tabletas de 100 mg/500 mg), en una dosis diaria única aproximadamente a la misma hora todos los días. AKEEGA® debe tomarse con el estómago vacío. AKEEGA® debe tomarse al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®. Las tabletas deben ingerirse enteras con agua.

Dosis de prednisona o prednisolona

AKEEGA® se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

Dosis olvidada(s)

Si se olvida una dosis de AKEEGA®, prednisona o prednisolona, debe tomarse lo antes posible el mismo día retomando el horario normal al día siguiente. No se deben tomar tabletas adicionales para compensar la dosis olvidada.

Descontinuación del tratamiento

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis

Reacciones adversas no hematológicas

Para los pacientes que desarrollan reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento y se debe instituir un tratamiento médico adecuado. El tratamiento con AKEEGA® no debe reiniciarse hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o basal.

Reacciones adversas hematológicas

Para los pacientes que desarrollan una toxicidad hematológica $\geq$ grado 3 o intolerable, la administración de AKEEGA® se debe interrumpir en lugar de discontinuar y se debe considerar el tratamiento de apoyo. Descontinuar permanentemente AKEEGA® si la toxicidad hematológica no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis. Para la anemia de grado ≥ 3 , se debe interrumpir AKEEGA® y proporcionar un tratamiento de apoyo hasta que se recupere a grado ≤ 2 . Considerar la posibilidad de reducir la dosis si persiste la anemia (dos tabletas de 50 mg/500 mg). Las recomendaciones de ajuste de dosis para trombocitopenia y neutropenia se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de ajuste de dosis para trombocitopenia y neutropenia

Grado 1	Sin cambios, considerar el monitoreo semanal
Grado 2	Por lo menos monitoreo semanal y considerar retener AKEEGA® hasta la recuperación a grado 1 o basal. Reanudar AKEEGA® con recomendación de monitoreo semanal durante 28 días después del reinicio.
Grado ≥ 3	Interrumpir el uso de AKEEGA® (y monitorear por lo menos semanalmente) hasta que las plaquetas y los neutrófilos se recuperen a grado 1 o niveles basales. Luego, reiniciar AKEEGA® o, si está justificado, usar dos tabletas de menor concentración (50 mg/500 mg). Se recomienda el monitoreo hematológico semanal durante 28 días después de reiniciar la dosis.
Segunda aparición $\geq$ grado 3	Interrumpir el uso de AKEEGA® y monitorear por lo menos semanalmente hasta que las plaquetas y/o neutrófilos se recuperen a grado 1. El tratamiento debe reiniciarse con tabletas de menor concentración (50 mg/500 mg). Se recomienda el monitoreo semanal durante 28 días después de reiniciar el tratamiento con tabletas de menor concentración de AKEEGA®. Si el paciente ya estaba en tratamiento con tabletas de menor concentración de AKEEGA® (50 mg/500 mg), considerar la discontinuación del tratamiento.
Tercera aparición $\geq$ grado 3	Interrumpir de manera permanente el tratamiento.

¹Durante la interrupción del tratamiento con AKEEGA®, acetato de abiraterona y prednisona o prednisolona pueden ser considerados por el médico y administrados para mantener la dosis diaria de acetato de abiraterona (consultar la información para prescripción de acetato de abiraterona).

La dosificación adicional con AKEEGA® se puede reiniciar solo cuando la toxicidad debida a trombocitopenia y neutropenia mejora a grado 1 o se resuelve.

Si está justificado, el tratamiento se puede reiniciar con una menor concentración de AKEEGA® 50 mg/500 mg (2 tabletas). Para las reacciones adversas más frecuentes, ver sección Reacciones adversas.

Monitoreo recomendado

Se deben obtener análisis sanguíneos completos antes de iniciar el tratamiento, semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante los próximos dos meses, seguido de un monitoreo mensual durante el primer año y luego cada dos meses durante el resto del tratamiento para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico.

Las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total deben medirse antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada mes durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento. Se debe monitorear el potasio sérico mensualmente durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento.

El monitoreo de la presión arterial debe ocurrir semanalmente durante los primeros 2 meses, mensualmente durante el primer año y luego cada dos meses por toda la duración del tratamiento. En pacientes con hipocalcemia preexistente o aquellos que desarrollan hipocalcemia mientras están siendo tratados con AKEEGA®, considerar mantener el nivel de potasio del paciente en ≥ 4.0 mM.

Administración

Las tabletas deben tomarse como una dosis única, una vez al día con el estómago vacío. AKEEGA® se debe tomar al menos dos horas después de comer y los alimentos no deben

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ingerirse durante al menos una hora después de tomar AKEEGA®. Las tabletas de AKEEGA® deben ingerirse enteras con agua. No romper, triturar ni masticar las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 6 abril 2022 allegado mediante radicado No. 20221231587
- Información para Prescribir Versión CCDS 6 abril 2022 allegado mediante radicado No. 20221231587

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación de niraparib 50 mg y abiraterona 500 mg tableta recubierta en la indicación “... *la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada*”.

El interesado allega como soporte principal el estudio 64091742PCR3001 – MAGNITUDE (NCT03748641): Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de niraparib en combinación con acetato de abiraterona más prednisona versus placebo combinado con abiraterona más prednisona como tratamiento de primera línea para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés), en pacientes positivos para mutaciones de los genes HRR. El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS). Los desenlaces secundarios claves incluyeron: tiempo a quimioterapia citotóxica, tiempo a progresión sintomática y sobrevida global.

Los pacientes se incluyeron en las cohortes 1 o 2 de acuerdo con el screening para mutaciones HRR y, posteriormente, se aleatorizaron a recibir placebo o niraparib en combinación con abiraterona.

En las cohortes 1 y 2, los pacientes fueron aleatorizados para recibir niraparib 200 mg oral una vez al día o placebo en combinación con abiraterona 1000 mg oral más prednisolona 10 mg al día.

Los pacientes fueron seleccionados para la cohorte 1 o 2 de acuerdo con el pre-screening según biomarcador positivo o negativo para alteraciones HRR. Los biomarcadores positivos incluyen ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2. Los pacientes con biomarcador positivo se eligieron con ≥ 1 prueba previa a la aleatorización. Los pacientes negativos en el biomarcador HRR fueron testeados en tejido

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y plasma antes de la aleatorización. La cohorte 3, una cohorte adicional, incluye pacientes que recibirán una formulación de 200 mg de niraparib con abiraterona 1000 mg más prednisona 10 mg.

Los pacientes fueron estratificados según previo uso de taxanos para cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés), inhibidores del receptor androgénico para mCSPC o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nmCRPC, por sus siglas en inglés), abiraterona como primera línea en mCRPC.

Cohorte 1: 423 sujetos con alteraciones del gen HRR Asignados al azar a niraparib 200 mg (o placebo) y acetato de abiraterona + prednisona (AAP) (1000 mg/10 mg) diariamente como combinación de agente único.

Cohorte 2: 247 sujetos sin alteraciones del gen HRR Asignados al azar a niraparib 200 mg (o placebo) y AAP (1000 mg/10 mg) diariamente como combinación de agente único.

Cohorte 3: 95 sujetos con alteraciones del gen HRR Tratamiento abierto no aleatorizado con niraparib/ acetato de abiraterona (AA) (200 mg/1000 mg) como combinación de dosis fija + prednisona (10 mg) diariamente.

La cohorte 1 de 423 pacientes (Estudio MAGNITUDE) con HRR BM+ fueron aleatorizados a NIRA + AAP (n = 212) o placebo + AAP (n = 211). La mediana de edad fue de 69 años, el 23 % tenía AAP previa, el 21 % tenía metástasis viscerales y el 53 % tenía mutaciones BRCA1/2. La mediana de seguimiento fue de 18,6 meses. NIRA + AAP mejoró significativamente la SLPr por BICR en el subgrupo BRCA1/2 y en todos los pacientes HRR BM+, lo que redujo el riesgo de progresión o muerte en un 47 % (16,6 frente a 10,9 meses) y un 27 % (16,5 frente a 13,7 meses) respectivamente, frente a PBO + AAP. La SLPr evaluada por el investigador fue consistente con BICR. NIRA + AAP retrasó TTCC, TTSP y TTPP y mejoró ORR en pacientes con HRR BM+. El primer análisis provisional del sistema operativo es inmaduro. El análisis de inutilidad planificado previamente en 233 pacientes con HRR BM- no mostró ningún beneficio de agregar NIRA a AAP en el criterio de valoración compuesto preespecificado (primero de progresión de PSA o rPFS; HR, 1,09; IC del 95 %, 0,75-1,57). No se observaron nuevas señales de seguridad. En los pacientes HRR BM+, el 67 % y el 46,4 % tuvieron EA de grado 3/4 y el 9 % y el 3,8 % interrumpieron el tratamiento en los brazos NIRA + AAP y PBO + AAP, respectivamente. No hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida general (FACT-P).

Con base en la información anterior la Sala considera que se requiere información clínica con más tiempo de seguimiento del estudio en curso MAGNITUDE con resultados de:

- Datos de sobrevida global, considerando que la sobrevida global en la indicación propuesta es menor a tres años y lo allegado corresponde a datos inmaduros.
- Datos desagregados, mostrando los resultados de las mutaciones BRCA1 Y BRCA2 y otras mutaciones (ATM, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2).

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio *in vivo* Akeega 50 mg/500 mg tabletas recubiertas:

1. Allegar los perfiles individuales de concentración-tiempo (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de los sujetos evaluados.
2. Allegar 20% de los cromatogramas para cada uno de los parámetros de la validación bioanalítica tanto de Niraparib como de Abiraterona, los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
3. Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, del reporte bioanalítico (20% del total) de los voluntarios, los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
4. Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas, o actas de las monitorias realizadas, donde se evidencie la documentación evaluada durante el desarrollo del estudio.
5. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*.
6. Allegar el formato de consentimiento informado del estudio *in vivo*.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica, analítica y estadística.
8. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para los estándares internos utilizados en la validación bioanalítica tanto de Niraparib como de Abiraterona.
9. Indicar el tamaño (cantidad en unidades) del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 MITAI 20 - TADALAFILO 20 mg

Expediente : 20205733
Radicado : 20211130565
Fecha : 06/07/2021
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.

Composición:

Cada lamina dispersable contiene 20 mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Lamina dispersable

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de infarto agudo de miocardio, angina inestable o angina estable secundaria a actividad sexual, insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association (NYHA por sus siglas en inglés), arritmias no controladas, hipotensión o hipertensión arteriales no controladas. Tadalafilo no se debe usar en pacientes con accidentes cerebrovasculares de reciente aparición. El uso de tadalafilo no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones y Advertencias

Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con tadalafilo, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

- se recomienda iniciar el tratamiento con tadalafilo con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.
- tadalafilo no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.
- los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de tadalafilo, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con tadalafilo.
- los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal requieren de seguimiento durante el tratamiento con tadalafilo. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.
- tadalafilo no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación pueden recibir tratamiento con tadalafilo, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con tadalafilo, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como child-pugh grado c.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- tadalafilo se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.
- riesgo potencial de pérdida súbita de la audición.
- riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.
- los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con tadalafilo. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de pde-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con tadalafilo, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento. Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de pde-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Tadalafilo y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que toman tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, en las que la incidencia aumenta con el incremento de la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y, en general, leves o moderadas. La mayoría de los dolores de cabeza notificados con tadalafilo en dosis diarias se experimentan en los primeros 10 a 30 días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas se han clasificado en categorías de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy común	Común	Poco común	Raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angiodema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Dolor de cabeza	Mareos	Accidente cerebrovascular (incluyendo eventos hemorrágicos), Síncope, Ataques isquémicos transitorios, Migraña, Convulsiones, Amnesia transitoria

<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angiodema
<i>Trastornos oculares</i>			
		Visión borrosa, Sensaciones descritas como dolor de ojos	Defecto del campo visual, Hinchazón de los párpados, Hiperemia conjuntival, No arterítica anterior, neuropatía óptica isquémica (NAION), oclusión vascular retiniana

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Pérdida de audición repentina
<i>Trastornos cardíacos 1</i>			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Enjuagando	Hipotensión, Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Erupción cutánea	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa, Hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en la extremidad		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	

Muy común	Común	Poco común	Raro
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>			
		Dolor de pecho, edema periférico, fatiga	Edema facial, Muerte súbita cardíaca

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado una incidencia ligeramente mayor de anomalías en el ECG, principalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo una vez al día en comparación con el placebo. La mayoría de estas anomalías del ECG no se asociaron a reacciones adversas.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que reciben tadalafilo en ensayos clínicos, ya sea para el tratamiento de la disfunción eréctil, son limitados. En los ensayos clínicos con tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años

Interacciones

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo, como se indica a continuación. Con respecto a los estudios de interacción en los que sólo se utilizó la dosis de 10 mg de tadalafilo, no se pueden descartar completamente las interacciones clínicamente relevantes a dosis más altas.

Efectos de otras sustancias sobre el tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

El tadalafilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Un inhibidor selectivo del CYP3A4, ketoconazol (200 mg diarios), aumentó la exposición de tadalafilo (10 mg) 2 veces y la $C_{máx}$ en un 15 %, en relación con los valores de AUC y $C_{máx}$ de tadalafilo solo. El ketoconazol (400 mg diarios) aumentó la exposición (AUC) de tadalafilo (20 mg) 4 veces y la $C_{máx}$ en un 22 %. Ritonavir, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición de tadalafilo (20 mg) (AUC) 2 veces sin cambios en la $C_{máx}$. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, y otros inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el itraconazol y el zumo de pomelo deben coadministrarse con precaución, ya que cabe esperar que aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

En consecuencia, podría aumentar la incidencia de las reacciones adversas enumeradas en el apartado de efectos secundarios.

Transportadores

No se conoce el papel de los transportadores (por ejemplo, la glicoproteína p) en la disposición del tadalafilo.

Por lo tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Inductores del citocromo P450.

Un inductor del CYP3A4, la rifampicina, redujo el AUC del tadalafilo en un 88%, en relación con los valores del AUC del tadalafilo solo (10 mg). Se puede prever que esta exposición reducida disminuya la eficacia de tadalafilo; se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia. Otros inductores del CYP3A4, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, también pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos del tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos, se demostró que el tadalafilo (5, 10 y 20 mg) aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico. Según los resultados de un estudio clínico en el que participaron 150 sujetos que recibieron dosis diarias de tadalafilo de 20 mg durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual a distintas horas, esta interacción duró más de 24 horas y dejó de ser detectable cuando habían transcurrido 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. Por lo tanto, en un paciente al que se le haya prescrito cualquier dosis de tadalafilo (2,5 mg -20 mg), cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria en una situación de riesgo vital, deben haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos sólo deben administrarse bajo estricta supervisión médica y con un control hemodinámico adecuado.

Antihipertensivos (incluidos los antagonistas del calcio)

La coadministración de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (5 mg diarios y 20 mg en dosis única) aumenta el efecto reductor de la presión arterial de este alfabloqueante de forma significativa.

Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluyendo el síncope. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, estos efectos no se notificaron con alfuzosina o tamsulosina. Sin embargo, debe tenerse precaución al utilizar tadalafilo en pacientes tratados con cualquier alfabloqueante, y especialmente en los ancianos. El tratamiento debe iniciarse con una dosis mínima y ajustarse progresivamente.

En los estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial del tadalafilo para aumentar los efectos hipotensores de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, incluidos los antagonistas del calcio (amlodipino), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (enalapril), los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), los diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, antagonistas del calcio, betabloqueantes y/o alfabloqueantes). El tadalafilo (10 mg, excepto en los estudios con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II y amlodipino, en los que se aplicó una dosis de 20 mg) no tuvo ninguna interacción clínicamente significativa con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica se estudió el tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta 4 clases de antihipertensivos. En los sujetos que tomaban múltiples antihipertensivos, los cambios en la presión arterial ambulatoria parecían estar relacionados con el grado de control de la presión arterial. En este sentido, en los sujetos del estudio cuya presión arterial estaba bien controlada, la reducción fue mínima y similar a la observada en los sujetos sanos.

En los sujetos del estudio cuya presión arterial no estaba controlada, la reducción fue mayor, aunque esta reducción no se asoció con síntomas hipotensivos en la mayoría de los sujetos. En los pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución de la presión arterial, que (con la excepción de los alfabloqueantes -ver arriba-) es, en general, menor y no es probable que sea clínicamente relevante. El análisis de los

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

datos de los ensayos clínicos de fase 3 no mostró diferencias en los acontecimientos adversos en los pacientes que tomaban tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, debe darse un asesoramiento clínico adecuado a los pacientes en relación con una posible disminución de la presión arterial cuando son tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat

Los estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaron los inhibidores de la PDE5 con el riociguat. En los estudios clínicos, se ha demostrado que el riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico que comparó tadalafilo 5 mg coadministrado con finasterida 5 mg con placebo más finasterida 5 mg en el alivio de los síntomas de la HBP, no se identificaron nuevas reacciones adversas. Sin embargo, dado que no se ha realizado un estudio formal de interacción farmacológica que evalúe los efectos de tadalafilo y los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI), debe tenerse precaución cuando se coadministre tadalafilo con 5-ARI.

Sustratos del CYP1A2 (por ejemplo, teofilina)

Cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) en un estudio de farmacología clínica, no hubo interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño (3,5 lpm) aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo importancia clínica en este estudio, debe tenerse en cuenta cuando se administren conjuntamente estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha demostrado que el tadalafilo produce un aumento de la biodisponibilidad oral del etinilestradiol; puede esperarse un aumento similar con la administración oral de terbutalina, aunque la consecuencia clínica de esto es incierta.

Alcohol

Las concentraciones de alcohol (concentración media máxima en sangre del 0,08 %) no se vieron afectadas por la coadministración con tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se observaron cambios en las concentraciones de tadalafilo 3 horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de forma que se maximizara la tasa de absorción de alcohol (ayuno nocturno sin alimentos hasta 2 horas después del alcohol).

El tadalafilo (20 mg) no aumentó la disminución de la presión arterial media producida por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de 40 % de alcohol [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de los medicamentos metabolizados por las isoformas del CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del CYP450, incluyendo el CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (por ejemplo, R-warfarina)

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la warfarina S o a la warfarina R (sustrato del CYP2C9), ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.

Aspirina

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetil salicílico.

Medicamentos antidiabéticos.

No se realizaron estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología. Hombres adultos. En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211130565

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Allegar el ADME del activo Tadalafilo según su forma farmacéutica (Lámina dispersable).
- Justificar el por qué el producto al ser una forma farmacéutica como lámina dispersable, se compara con una forma farmacéutica de tabletas recubiertas y no con una forma farmacéutica tal como tableta orodispersable. Lo anterior, debido a que la liberación del activo se da en diferentes sitios de acción.
- Se evidencia que el efecto de secuencia en el estudio para el parámetro farmacocinético LnAUC₀₋₇₂ (0.0704) es estadísticamente significativo. Allegar referencia bibliográfica que sustente la justificación allegada de que puede aceptarse este valor.
- Allegar póliza de aseguramiento de los participantes.
- Allegar “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que se evidenció que no se completó información tales como titular, fabricante, certificado de BPM; por otro lado, refiere que en el folio 3976 se allega la información de los cromatogramas de los sujetos y no evidenció tal información; los cromatogramas de los sujetos se evidenciaron en los folios 4343- 5025. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

3.1.5.2 MYORA 50 - SILDENAFIL 50 mg

Expediente : 20213194
Radicado : 20211209548
Fecha : 12/10/2021
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.

Composición:

Cada lamina contiene sildenafil citrato equivalente a sildenafil 50 mg

Forma farmacéutica: laminas orodispersables

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la lámina y pacientes que reciben nitratos

Precauciones y Advertencias

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias: Pacientes con predisposición al priapismo, desórdenes de coagulación, úlceras pépticas activas, enfermedad ocular hereditaria, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa.

Se ha informado de eventos cardiovasculares serios en asociación temporal con el uso de Sildenafil y de riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. El Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. En caso de una erección que perdure por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. En caso de disminución repentina o pérdida de la audición, suspender el medicamento y buscar atención médica de inmediato.

Precauciones: Administrar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene. Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Sildenafil se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con Sildenafil fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Tabla de reacciones adversas.

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas (muy frecuentes 1/10), frecuentes (1/100 a 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia postcomercialización del Sildenafil.

clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 y < 1/100)	Poco frecuentes (>1/1000 y < 1/100)	Raras (>1/10000 y 1/1000)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema			Hipersensibilidad	

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inmunológico				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	somnolencia, hipoestesia	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones* convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, oclusión vascular retiniana* hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo visual, edema del

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

				ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótica
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo acúfenos	sordera
trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardíaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos		Náuseas,	Enfermedad	hipoestesi

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastrointestinales		dispepsia	dolor por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen	alergia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)+, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias			Frecuencia cardíaca aumentada	
Adverse events				

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Sildenafil

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios in vitro.

El metabolismo de Sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de Sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de Sildenafil. Estudios in vivo El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando Sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la Cmax de Sildenafil y del 1.000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de Sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de Sildenafil eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo Sildenafil.

Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450.

Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del Sildenafil con ritonavir y en ninguna circunstancia la dosis máxima de Sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1.200 mg tres veces al día), con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la Cmax de Sildenafil y del 210% en la AUC de Sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir. Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de Sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de Sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día, durante 5 días).

En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la Cmax, el tmax, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de Sildenafil o de su metabolito principal en sangre.

Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de Sildenafil cuando se administró simultáneamente con Sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de Sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de Sildenafil.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y 7 ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).

En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con Sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C max de Sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de Sildenafil. Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de provocar una interacción grave con Sildenafil.

Efectos de Sildenafil sobre otros medicamentos.

Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente $1 \mu M$, no es probable que Sildenafil altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas. No se dispone de datos de interacción de Sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tales como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc, Sildenafil demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada.

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat.

Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5.

En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Sildenafil, está contraindicado.

La administración concomitante de Sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de Sildenafil. En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y Sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina.

En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente.

Cuando Sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

No se han observado interacciones significativas cuando se administró Sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9. Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg). 8 Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró Sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando Sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró Sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1). Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4. En voluntarios varones sanos, la administración de Sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso en adultos: La dosis recomendada es de 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg.

La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se toma sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (pacientes con 65 años de edad o más).

Insuficiencia renal: El aclaramiento de Sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Insuficiencia hepática: Como el aclaramiento de Sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Población Pediátrica

Sildenafil no está indicado en menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos: A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con Sildenafil no se aconseja, una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de Sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con Sildenafil a una dosis de 25 mg.

Método de administración:

La lámina orodispersable se debe colocar en la lengua, dejar que se disuelva y tragar el residuo

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211209548

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

1. Teniendo en cuenta que de acuerdo a la farmacocinética (ADME) la absorción del principio activo Sildenafil se ve afectado por las comidas, allegar el estudio en condiciones postprandiales del medicamento, esto de conformidad con los requerimientos dispuestos en el numeral 7 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 y lo indicado en guías internacionales de referencia para Colombia.
2. Justificar el por qué el producto al tener la forma farmacéutica lámina orodispersable, se compara con una forma farmacéutica de tabletas recubiertas y no con una forma farmacéutica tal como tableta orodispersable. Lo anterior, debido a que la liberación del activo se da en diferentes sitios de acción.
3. Indicar cómo se realizó el cálculo para determinar el tamaño muestral del estudio *in vivo*.
4. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*.
5. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica, analítica y estadística.

3.1.5.3 XTANDI® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20224710
Radicado : 20221052529
Fecha : 04/04/2022
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Esta indicado para:

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación andrógénica

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC)

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel

Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

Riesgo de convulsión

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

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

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

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

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

Reacciones adversas

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de las reacciones adversas

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de determinadas reacciones adversas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Interacciones

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

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

Inhibidores del CYP3A4

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

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual Que probablemente otros transportadores Como la proteína de multiresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]). Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

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

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

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

Sustratos de la gp-P

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

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

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Disfunción renal

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

Población pediátrica

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221052529
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20221052529

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

En advertencias adicionar:

Segundas neoplasias malignas primarias

- Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).
- Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Reacciones de hipersensibilidad

- ... Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Interacciones

- ...
- **Sustratos de BCRP**
 - En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la C_{máx} aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con enzalutamida.

En reacciones adversas:

- **Resumen del perfil de seguridad**
 - Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica.
- ...
- **Enfermedad isquémica cardíaca**
 - En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,9% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

En inserto adicional

i. Advertencias

1. Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

- a. Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con enzalutamida, incluyendo el cáncer de vejiga y de colon.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- b. Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando enzalutamida.
 2. ...
 3. Si es alérgico a enzalutamida, su administración podría provocar una erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento, no tome Xtandi.
 4. Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca en asociación con el tratamiento con enzalutamida. Busque atención médica de inmediato si nota alguno de estos síntomas.
 - ii. Reacciones adversas
 1. ...
 2. Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
 - a. Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme), erupción, vómitos, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Allegar los perfiles de disolución comparativos con su respectivo cálculo para el valor de f_2 a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Asimismo, allegar el tratamiento estadístico de los datos obtenidos en los perfiles de disolución: promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD, coeficiente de porcentaje de variación e información acerca número de muestras utilizadas, volumen de muestreo, condiciones de temperatura del estudio y metodología analítica empleada en la cuantificación. (Numerales 10.3.3 y 10.6., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Tenga en cuenta que los perfiles de disolución deben ser realizados posterior a la validación de la metodología analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.

2. Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita

trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.

3. Allegar validación analítica independiente para cada uno de los pHs: HCl 0,1; pH 4,5; pH 6,8 y pH 7,5 (control de calidad) con sus respectivos datos primarios, resultados y reportes. (Numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Tenga en cuenta que los perfiles de disolución deben ser realizados posterior a la validación de la metodología analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.

4. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación analítica a los pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
5. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto test Enzalutamida 40 mg tabletas, lote TCKF (utilizado en los perfiles de disolución) como para el producto de referencia Enzalutamida 80 mg tabletas, lote PMGY (biolote). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
6. Allegar certificado analítico de los estándares utilizados en el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis y validación analítica.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de los perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia. (Artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
8. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que no se completó la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS; tampoco se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia. Asimismo, diligencian en el mismo formato, como producto de referencia, Enzalutamida 40 mg cápsulas y no diligencian la información referente con respecto a Enzalutamida de 80 mg tabletas, las cuáles utilizaron para los perfiles de disolución bajo el enfoque de proporcionalidad de dosis.

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto XTANDI® 40 MG tabletas con principio activo enzalutamida; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.5.4 XTANDI® 80 MG TABLETAS

Expediente : 20225020
Radicado : 20221057115
Fecha : 07/04/2022
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Esta indicado para:

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de privación androgénica

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC)

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel

Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

Riesgo de convulsión

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

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

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

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

Disfunción hepática grave: Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

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

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

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

Reacciones adversas

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

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

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

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

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

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

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

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión: En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Interacciones

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

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

Inhibidores del CYP3A4

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

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual Que probablemente otros transportadores Como la proteína de multirresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]). Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

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

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

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

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

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

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

Sustratos de la gp-P

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

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

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

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

Población pediátrica

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221057115
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20221057115

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir los siguientes textos:

En advertencias adicionar:

Segundas neoplasias malignas primarias

- Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).
- Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Reacciones de hipersensibilidad

- ... Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Interacciones

- ...
- **Sustratos de BCRP**
 - En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la C_{máx} aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con enzalutamida.

En reacciones adversas:

- **Resumen del perfil de seguridad**
 - Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica
- ...
- **Enfermedad isquémica cardíaca**
 - En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,9% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

En inserto adicional

iii. Advertencias

1. Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

- a. Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con enzalutamida, incluyendo el cáncer de vejiga y de colon.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- b. Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando enzalutamida.
 2. ...
 3. Si es alérgico a enzalutamida, su administración podría provocar una erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento, no tome Xtandi.
 4. Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca en asociación con el tratamiento con enzalutamida. Busque atención médica de inmediato si nota alguno de estos síntomas.
- iv. Reacciones adversas
 1. ...
 2. Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
 - a. Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme), erupción, vómitos, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.

En cuanto a los estudios de bioequivalencia la Sala remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2023 SEM Primera parte numeral 3.1.5.1.

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto XTANDI® 40 MG tabletas con principio activo enzalutamida; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.5.5 PROLEVO 50 MCG

Expediente : 20233291
Radicado : 20221148771 / 20221235808 / 20221236267 / 20221259745
Fecha : 13/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 50 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
Suplencia de la hormona Tiroidea		
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: “En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221148771 / 20221235808 / 20221236267 / 20221259745, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 50 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el

usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 50 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar porque en los perfiles de disolución comparativos (allegados bajo radicado 20221272100) presentan un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016) lo anterior, por cuanto se evidencia esta variación en los perfiles de disolución comparativos utilizados para estimar el factor de similitud F2.
3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 50 mcg Lote: 1395734. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:

Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño

-Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación

-Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración

-Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración

-Columna: certificado del proveedor y formato de uso

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 50 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del *“Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 50 mcg, CBG”* que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis, se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 50 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico; tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 50 mcg para que repose en el expediente 20233291. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221148771 y expediente 20233291 (Prolevo 50 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.5.6 PROLEVO 112 MCG

Expediente : 20235352
Radicado : 20221179912 / 20221235818 / 20221236904 / 20221260556
Fecha : 13/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:
Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 112 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.
Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base en pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
Suplencia de la hormona Tiroidea		
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: *“En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.*

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221179912 / 20221235818 / 20221236904 / 20221260556, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 112 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 112 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte de la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos; lo anterior, por cuanto se evidencia que los datos de disolución utilizados para estimar el factor de similitud F2 (Folio 1159 para pH 1.2; folio 11162 para pH 4.5; folio 1169 para pH 6.8, allegado bajo radicado 20221272100) tienen un

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% para el segundo punto de tiempo (15 minutos). (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016)

3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *Reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 112 mcg, lote 1335896 relacionado en los perfiles de disolución comparativos allegados bajo radicado 20221272100. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración
 - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración
 - Columna: certificado del proveedor y formato de uso

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 112 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del "Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 112

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mcg, CBG” que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis (Se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 112 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico); tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).

10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 112 mcg para que repose en el expediente 20235352. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221179912 y expediente 20235352 (Prolevo 112 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.7 PROLEVO 125 MCG

Expediente : 20233848
Radicado : 20221156926 / 20221232104 / 20221236270 / 20221260571
Fecha : 13/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 125 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contiene yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contiene soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
Suplencia de la hormona Tiroidea	Adultos	Niños
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: *“En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.*

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221156926 / 20221232104 / 20221236270 / 20221260571, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 125 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 125 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte de la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos; lo anterior, por cuanto se evidencia que los datos de disolución utilizados para estimar el factor de similitud F2 (Folio 1382 para pH 1.2; folio 1385 para pH 4.5; folio 1388 para pH 6.8, allegado bajo radicado 20221272100) tienen un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% para el segundo punto de tiempo (15 minutos). (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016).

3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *Reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 125 mcg, lote 1350585 relacionado en los perfiles de disolución comparativos allegados bajo radicado 20221272100. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a qué área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración
 - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración
 - Columna: certificado del proveedor y formato de usoTodos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio Febrero 2022.
9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 125 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del *“Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 125 mcg, CBG”* que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fueron realizados por proporcionalidad de dosis (Se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 125 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico); tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).

10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (Radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 125 mcg para que repose en el expediente 20233848. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221156926 y expediente 20233848 (Prolevo 125 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.8 PROLEVO 150 MCG

Expediente : 20231326
Radicado : 20221128935 / 20221235804 / 20221236259 / 20221262611
Fecha : 14/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 150 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Los mismos aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contiene yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contiene soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
Suplencia de la hormona Tiroidea		
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: *“En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.*

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221128935 / 20221235804 / 20221236259 / 20221262611, no se allegó el estudio *in vivo* para el producto Prolevo 150 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221222576, 20221237056, se procedió a evaluar el estudio *in vivo* para el producto Prolevo 150 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar enmienda de estabilidad a largo plazo, la cual debe ser mínimo de 3 meses de acuerdo al tiempo de almacenamiento de las muestras durante el estudio *in vivo*, lo anterior, teniendo en cuenta la información registrada en la Tabla 2 y Tabla 3 del informe de resultados.
2. Allegar 20% de los cromatogramas para los parámetros de la validación bioanalítica de cuantificación de levotiroxina: *Carry over*, selectividad, efecto matriz y estabilidad, los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
3. Justifique porqué el estudio *in vivo* fue realizado con la concentración de 150 mcg y no con la concentración más alta comercializada que corresponde a 200 mcg de acuerdo a la recomendación de la resolución 1124 de 2016 y a las guías internacionales de referencia para Colombia.
4. Justifique porqué el estudio *in vivo* fue realizado frente a un producto cuya forma farmacéutica es tableta, si como lo indica en la documentación allegada hay un producto aprobado en países de referencia para Colombia, que tiene la misma forma farmacéutica que el producto de estudio (Cápsula blanda).

5. Indicar el tamaño (cantidad en unidades) del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
6. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221128935 y expediente 20231326 (Prolevo 150 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
7. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.9 PROLEVO 200 MCG

Expediente : 20234895
Radicado : 20221175512 / 20221235814 / 20221235716 / 20221262596
Fecha : 14/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:
Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 200 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.
Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con amins simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psíquicos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psíquicos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, seudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT_4 y fT_3 . Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT_4 .

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Los mismos aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contiene yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contiene soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
Suplencia de la hormona Tiroidea		
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).
Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: “En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221175512 / 20221235814 / 20221235716 / 20221262596, no se allegaron los perfiles de disolución para la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 200 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario, en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 200 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- 1. Justificar por qué no se realizó el estudio in vivo para la concentración de levotiroxina 200 mcg, teniendo en cuenta que el numeral 7.4.1 del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, indica que “en el estudio de bioequivalencia (BE) de una serie de dosis que se pueden considerar proporcionales (véase la numeral 10.3) se debe administrar la dosis que permita la mayor sensibilidad para determinar la bioequivalencia (BE). Esta es usualmente la dosis más alta comercializada”. Lo descrito en el folio 9 del radicado 20221272100, no justifica por qué se realizó el estudio in vivo con 4 cápsulas cada una de 150 mcg (0.6 mg). No es claro por qué se seleccionó la concentración de 150 mcg basado en: “aunque no es la concentración más alta...si permite la comparación con todas las concentraciones”, entendiendo que todas las concentraciones son proporcionales. No es clara la justificación relacionada con la clasificación biofarmacéutica para un producto de estrecho margen terapéutico.**
- 2. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos; lo anterior, por cuanto se evidencia que los datos de disolución utilizados para estimar el factor de similitud F2 (a partir del folio 2205 del radicado 20221272100) tienen un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% para el segundo punto de tiempo (15 minutos) (numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016).**
- 3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema (numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Recuerde que la validación se debe realizar previo a la cuantificación de las muestras de disolución.**
- 4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica.**
- 5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.**

6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio lote 1357081 (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto Prolevo 200 mcg, lote 1357081 relacionado en los perfiles de disolución comparativos allegados bajo radicado 20221272100. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración
 - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración
 - Columna: certificado del proveedor y formato de usoTodos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio Febrero 2022.
9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 200 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del “Protocolo para la comparación de perfiles de disolución *in vitro* para Levotiroxina sódica 200 mcg, CBG” que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis (Se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 200 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica); tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 200 mcg para que repose en el expediente 20234895. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221175512 y expediente 20234895 (Prolevo 200 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.10 PROLEVO 75 MCG

Expediente : 20231224
Radicado : 20221128133 / 20221235796 / 20221236222 / 20221263499
Fecha : 15/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 75 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, es estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo: Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
Suplencia de la hormona Tiroidea		
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: *"En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema".*

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221128133 / 20221235796 / 20221236222 / 20221263499, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 75 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 75 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración). Por lo anterior, justificar por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar porque los perfiles de disolución comparativos (allegados bajo radicado 20221272100) presentan un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016) lo anterior, por cuanto se evidencia esta variación en los perfiles de disolución comparativos utilizados para estimar el factor de similitud F2.
3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 75 mcg Lote:1398106. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño.
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración.
- Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración.
- Columna: certificado del proveedor y formato de uso.

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 75 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del “Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 75 mcg, CBG” que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis, se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 75 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico; tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 75 mcg para que repose en el expediente 20231224. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221128133 y expediente 20231224 (Prolevo 75 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.11 PROLEVO 100 MCG

Expediente : 20233288
Radicado : 20221148742 / 20221235807 / 20221236264 / 20221259639
Fecha : 15/12/2022
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:
Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 100 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.
Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles

cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En casi necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Los mismos aplica a productos medicinales que contienen sale de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticollíticos y medios de contraste que contiene yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contiene soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Indicación	Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica	
	Adultos	Niños
- dosis inicial	25 - 50 microgramos	12.5 - 50 microgramos
- dosis de mantenimiento	100 - 200 microgramos	100 - 150 microgramos/m ² de superficie corporal
En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.	150 - 300 microgramos	

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

En contraindicaciones ajustar:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En precauciones y advertencia incluir:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: “En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221148742 / 20221235807 / 20221236264 / 20221259639, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 100 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 100 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte de la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia, recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos; lo anterior, por cuanto se evidencia que los datos de disolución utilizados para estimar el factor de similitud F2 (Folio 0936 para pH 1.2; folio 0939 para pH 4.5; folio 0942 para pH 6.8, allegado bajo radicado 20221272100) tienen un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% para el segundo punto de tiempo (15 minutos). (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016)
3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *Reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 100 mcg, lote 1330884 relacionado en los perfiles de disolución comparativos allegados bajo radicado 20221272100. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración

-Columna: certificado del proveedor y formato de uso

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 100 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del “Protocolo para la comparación de perfiles de disolución *in vitro* para Levotiroxina sódica 100 mcg, CBG” que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis (Se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 100 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico); tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 100 mcg para que repose en el expediente 20233288. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221148742 y expediente 20233288 (Prolevo 100mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

3.1.5.12 AIRZ-F® POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULA DURA

Expediente : 20207760
Radicado : 20211152715 / 20221237825
Fecha : 18/11/2022
Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Glicopirrolato (Bromuro de Glicopirronio) equivalente a Glicopirronio 12.5 mcg, formoterol fumarato 12 mcg.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsula dura

Indicaciones

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea con agonista beta adrenérgico de larga acción (LABA) o con antagonista muscarínico de larga acción (LAMA).

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y Formoterol Fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para el alivio de un empeoramiento agudo de la EPOC.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Lactosa monohidrato, cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa).

Precauciones y Advertencias:

Asma

La FDC de Glicopirronio / Formoterol no debe usarse para tratar el asma.

Broncoespasmo paradójico

En estudios clínicos, no se observó broncoespasmo paradójico con la FDC de Glicopirronio / formoterol a la dosis recomendada. Si se produce un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar otros tratamientos.

No para uso agudo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La FDC de Glicopirronio / Formoterol no está indicada para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Efectos cardiovasculares

Pueden observarse efectos cardiovasculares, tales como arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluidos glicopirronio o formoterol. Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa no controlada clínicamente fueron excluidos de los estudios clínicos. La FDC de Glicopirronio / Formoterol debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

También se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis o prolongación conocida o sospechada del intervalo QTc.

Glicopirronio

Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

No se debe iniciar el tratamiento con glicopirronio en pacientes durante episodios de EPOC de deterioro agudo o potencialmente mortales. El glicopirronio no se ha estudiado en sujetos con empeoramiento agudo de la EPOC. El inicio de glicopirronio en este caso no es apropiado.

El glicopirronio no debe usarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado el glicopirronio en el alivio de los síntomas agudos y no se deben utilizar dosis adicionales para ese propósito. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista-beta 2 de acción corta para inhalación.

La EPOC puede empeorar de forma aguda durante un período de horas o de forma crónica durante varios días o más. Si el glicopirronio controla por más tiempo los síntomas de broncoconstricción; el agonista beta 2 de acción corta inhalado por el paciente se vuelve menos eficaz; o el paciente necesita más inhalaciones de un agonista beta 2 de acción corta de lo habitual, estos pueden ser marcadores de empeoramiento de la enfermedad. En este contexto, se debe realizar una reevaluación del paciente y del régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. En esta situación no es apropiado aumentar la dosis diaria de glicopirronio más allá de la dosis recomendada.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, el glicopirronio puede producir un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. Si se produce un broncoespasmo paradójico después de la administración de glicopirronio, este debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador de acción corta por inhalación. Se debe suspender inmediatamente la administración de glicopirronio e instituir una terapia alternativa.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de glicopirronio. Si se presentan signos que sugieran reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara), urticaria o erupción cutánea, se debe suspender inmediatamente el glicopirronio e instituir una

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

terapia alternativa. El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad grave a las proteínas de la leche.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho (p. ej., Dolor o malestar ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal). Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Empeoramiento de la retención urinaria

El glicopirronio debe usarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Los médicos y los pacientes deben estar alerta a los signos y síntomas de retención urinaria (p. ej., Dificultad para orinar, dolor al orinar), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Formoterol fumarato

Condiciones concomitantes

Se requiere especial cuidado y supervisión, con especial énfasis en los límites de dosis, en pacientes que reciben formoterol cuando pueden existir las siguientes condiciones:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado, descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirotoxicosis u otros trastornos cardiovasculares graves, como taquiarritmias graves o insuficiencia cardíaca grave.

El formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc y en pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QTc.

Se debe tener precaución al coadministrar teofilina y formoterol en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes.

Debido al efecto hiperglucémico de los estimulantes β_2 , incluido el formoterol, se recomiendan controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Hipopotasemia

La terapia con agonistas β_2 , incluido el formoterol, puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en asma grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia y el tratamiento concomitante. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otras terapias de inhalación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de broncoespasmo paradójico. Si ocurre, la preparación debe suspenderse inmediatamente y sustituirse por una terapia alternativa.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene menos de 500 microgramos de lactosa monohidrato por dosis administrada. Esta cantidad normalmente no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Vía de administración incorrecta

Se han notificado casos de pacientes que ingirieron por error cápsulas de formoterol en lugar de colocar las cápsulas en el dispositivo de inhalación. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron con efectos secundarios. Los proveedores de atención médica deben conversar con el paciente sobre cómo usar correctamente el formoterol. Si un paciente al que se le recetó formoterol no experimenta una mejoría respiratoria, el proveedor de atención médica debe preguntar cómo el paciente está usando el formoterol.

Reacciones adversas

Glicopirronio / Formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg)

Se realizó un estudio paralelo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, comparativo, prospectivo, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la FDC de glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato DPI (12,5 / 12 mcg) administrado como una sola inhalación dos veces al día en comparación con la administración única de Glenmark AirzTM una vez al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se incluyó un total de 330 sujetos aleatorizados en la población de seguridad. En general, la incidencia de EA en la población de seguridad fue baja (39,7%; 131/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (37,8% [62/164] en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato frente al 41,6% [69/166] en el grupo Glenmark Airz[®]). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

La incidencia de EAETs fue baja (36,1%; 119/330) y comparable en los 2 grupos de tratamiento (34,1% en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato deshidratado versus 38,0% en el grupo de Glenmark Airz[®]). La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada y no estaban relacionados con el fármaco de estudio.

Entre los sujetos que recibieron Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET notificados con más frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (9 [5,5%]), pirexia (8 [4,3%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7 [4,3%]), infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,7%] cada una) y diarrea y vómitos (5 [3,0%] cada una). En el grupo de Glenmark Airz[®], los EA notificados con mayor frecuencia (que ocurren en al menos cinco sujetos) por PT en el orden decreciente de incidencia fueron retención urinaria (12 [7,2%]), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10 [6,0%]), pirexia (8 [4,8%]), dolor, infección del tracto respiratorio superior e hiperglucemia (6 [3,6%] cada una) y estreñimiento (5 [3,0%]).

La incidencia de EAETs relacionados con el fármaco del estudio fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (6,7% en el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato frente al 9,0% en el grupo de Glenmark Airz[®]). En el grupo de Glicopirronio / formoterol fumarato dihidrato, los EAET relacionados con el fármaco del estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), dolor abdominal y diarrea (3 [1,8%] cada uno), vómitos, retención urinaria (2 [1,2%] cada uno) e insomnio (1 [0,6%]). En el grupo de Glenmark Airz[®], los EAET relacionados con el fármaco del

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudio fueron hiperglucemia (5 [3,0%]), retención urinaria (3 [1,8%]), dolor abdominal y pirexia (2 [1,2%] cada uno), dolor, temblor, insomnio, proteinuria y estenosis uretral (1 [0,6%] cada una).

Glicopirronio

Las siguientes reacciones adversas se describen con mayor detalle, en otras secciones

- Broncoespasmo paradójico.
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho.
- Empeoramiento de la retención urinaria.

Experiencia en ensayos clínicos

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

La base de datos de seguridad de glicopirronio (Glicopirrolato) incluyó a 3415 sujetos con EPOC en cuatro ensayos de función pulmonar de 12 semanas y un estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas. Un total de 1202 sujetos recibieron tratamiento con Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de glicopirronio) dos veces al día (BID). Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en los cuatro ensayos de 12 semanas y el ensayo de 52 semanas.

Pruebas de 12 semanas

La incidencia de reacciones adversas asociadas con el glicopirronio en la siguiente tabla se basa en cuatro ensayos controlados con placebo de 12 semanas en 2908 sujetos con EPOC. En la población total, el 61,2% de los pacientes tenía EPOC moderada y el 37,8% tenía EPOC grave. En estos ensayos, 951 sujetos recibieron Glicopirrolato 15.6 mcg BID (Glicopirronio 12 mcg), 511 sujetos recibieron indacaterol 27.5 mcg BID, 508 sujetos recibieron una combinación de dosis fija de indacaterol / Glicopirrolato 27.5 mcg / 15.6 mcg BID y 938 sujetos recibieron placebo. En general, el 62% eran hombres, el 90% eran caucásicos y la edad media era de 63 años (rango entre 41 y 89 años). En esta población, el 53% se identificaron como fumadores actuales con un historial de tabaquismo promedio de 48 paquetes-año.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 2% y mayor que el placebo) fueron infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2,4% para los pacientes tratados con glicopirronio y del 3,8% para los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas con Glicopirronio (incidencia mayor o igual al 1% y mayor que el placebo) en pacientes con EPOC

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa	Glicopirrolato 15,6 mcg (equivalente a 12,5 mcg de Glicopirronio) BID (N=951) n (%)	Placebo (N=938) n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	32 (3,4)	22 (2,3)
Nasofaringitis	20 (2,1)	18 (1,9)
Infección del tracto urinario	13 (1,4)	12 (1,3)
Sinusitis	13 (1,4)	7 (0,7)
Dolor orofaríngeo	17 (1,8)	11 (1,2)

Otras reacciones adversas que ocurren con más frecuencia con glicopirronio que con placebo, pero con una incidencia de menos del 1% incluyen erupción cutánea, prurito, gastroenteritis, hipersensibilidad, fibrilación auricular, insomnio, dolor en las extremidades, disuria, vómitos, tos productiva y diabetes mellitus / hiperglucemia.

Prueba de 52 semanas

En un ensayo de seguridad a largo plazo, 507 sujetos fueron tratados durante 52 semanas con Glicopirrolato 15,6 mcg dos veces al día o indacaterol 75 mcg una vez al día. Las características demográficas y basales del ensayo de seguridad a largo plazo fueron similares a las de los ensayos de eficacia controlados con placebo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas en el ensayo de seguridad a largo plazo coincidieron con las observadas en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 2% en el grupo que recibió Glicopirrolato 15.6 mcg dos veces al día que excedieron la frecuencia de indacaterol 75 mcg una vez al día en este ensayo fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal superior, fatiga, bronquitis, neumonía, rinitis, dolor de espalda, artralgia, disnea y sibilancias.

Experiencia de post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de Glicopirrolato posterior a la aprobación en todo el mundo, en dosis superiores a las recomendadas. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones adversas son: angioedema, broncoespasmo paradójico y disfonía.

Formoterol fumarato

Las reacciones adversas (Tabla siguiente) se clasifican en orden descendente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raro	Hipersensibilidad (incluye hipotensión, edema angioneurótico)
Raro	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito.
Trastornos del Metabolismo y nutrición	
Raro	Hipopotasemia

Muy raro	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Agitación, ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio
Trastornos del sistema nervioso central	
Frecuentes:	Dolor de cabeza, temblor
Poco frecuentes:	Mareo
Muy raro	Disgeusia
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia
Raro:	Arritmias cardiacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Muy raro	Edema periférico. Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Poco frecuentes:	Broncoespasmo, irritación de garganta, incluye broncoespasmo paradójico, exacerbación aguda del asma *
Desconocido:	Tos**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Desconocido:	Erupción**
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Boca seca
Raro:	Náusea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Calambres musculares, mialgia
Investigaciones	
Desconocido	Aumento de la presión arterial (incluye la hipertensión) **
Trastornos vasculares	
Muy raro	Variaciones en la presión arterial

* El porcentaje de pacientes con exacerbaciones graves del asma en los estudios clínicos fue mayor para el Formoterol que para el placebo, y el mayor desequilibrio numérico se observó en niños de 5 a 12 años.

** Estos eventos adversos se notificaron en pacientes tratados con Formoterol durante la experiencia poscomercialización.

Como ocurre con todas las terapias de inhalación, en casos muy raros pueden producirse broncoespasmos paradójicos. El tratamiento con agonistas β_2 puede resultar en un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche. Estos pueden causar reacciones alérgicas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones

Glicopirronio

Estudios de inhibición in vitro

Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el Glicopirrolato no tiene una capacidad relevante para inhibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de salida MDR1, MRP2 o MXR, ni los transportadores de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vitro no indicaron una inducción clínicamente relevante por Glicopirrolato para ninguna de las isoenzimas del citocromo P450 evaluadas, así como para UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se cree contribuye a la excreción renal de Glicopirrolato, aumentó la exposición sistémica total (AUC) al Glicopirrolato en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%.

Simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides

En estudios clínicos, la administración concomitante de broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-agonistas) de acción corta y de acción prolongada (incluido indacaterol), metilxantinas, esteroides orales y de inhalación con glicopirronio no mostró aumentos en las reacciones adversas al fármaco.

Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de una interacción aditiva con el uso concomitante de los medicamentos anticolinérgicos. Por tanto, evite la coadministración de glicopirronio con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede provocar un aumento de los efectos anticolinérgicos indeseables.

Formoterol fumarato

No hay datos clínicos que respalden los consejos que se dan a continuación, pero a partir de la consideración de los primeros principios, se podría esperar las siguientes interacciones:

Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y eritromicina pueden estar asociados con la prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmia ventricular.

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol y puede requerir una titulación de la dosis.

La administración de formoterol a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, macrólidos o antidepresivos tricíclicos debe realizarse con precaución, ya que puede potenciarse la acción de los estimulantes adrenérgicos β_2 sobre el sistema cardiovascular.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 . La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (por ejemplo, en pacientes tratados con digitálicos).

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los efectos broncodilatadores del formoterol pueden potenciarse con fármacos anticolinérgicos. Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por lo tanto, el formoterol no debe administrarse junto con bloqueadores β -adrenérgicos (incluido el colirio) a menos que existan razones de peso para su uso.

Poblaciones Especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Glicopirronio

Efectos teratogénicos:

No existen estudios adecuados ni bien controlados con glicopirronio en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, el glicopirronio solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la paciente justifica el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas mientras toman glicopirronio.

El glicopirronio no fue teratogénico en ratas Wistar ni en conejos blancos de Nueva Zelanda a aproximadamente 1400 y 530 veces, respectivamente, la DMRH en adultos (en base al AUC de dosis inhaladas maternas de hasta 3,83 mg / kg / día en ratas y de hasta 4,4 mg / kg / día en conejos).

Efectos no teratogénicos:

El glicopirronio no tuvo efectos sobre el desarrollo perinatal ni posnatal en ratas a aproximadamente 1100 veces la DMRH en adultos (en base al AUC de dosis subcutáneas maternas de hasta 1,88 mg / kg / día).

Formoterol fumarato

No se revelaron efectos teratogénicos en pruebas con animales. En estudios con animales, el formoterol ha causado pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer. Los efectos aparecieron con exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las alcanzadas durante el uso clínico de formoterol. Sin embargo, hasta que se obtenga más experiencia, no se recomienda el uso de formoterol durante el embarazo (particularmente al final del embarazo o durante el trabajo de parto) a menos que no exista una alternativa más establecida. Al igual que con cualquier medicamento, el uso durante el embarazo solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el feto.

Madres lactantes

Glicopirronio

Se desconoce si el glicopirronio se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre glicopirronio a una mujer lactante. Dado que no hay datos de estudios en humanos bien controlados sobre el uso de glicopirronio por madres lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender el glicopirronio, teniendo en cuenta la importancia del glicopirronio para la madre.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se desconoce si el glicopirronio se excreta en la leche materna humana. Se ha detectado glicopirronio (incluidos sus metabolitos) en la leche de ratas lactantes y alcanzó concentraciones hasta 10 veces más altas en la leche que en la sangre de la madre.

Formoterol fumarato

En estudios de reproducción en ratas, el formoterol fumarato se excretó en la leche. No se sabe si el formoterol fumarato se excreta en la leche materna, pero debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución si se administra formoterol fumarato a mujeres lactantes. No hay estudios en humanos bien controlados sobre el uso de formoterol fumarato en madres lactantes.

Fertilidad

Glicopirronio

Se observó deterioro de la fertilidad en ratas Wistar machos y hembras a una dosis subcutánea de 1,88 mg / kg / día (aproximadamente 1900 y 1100 veces la DMRH en adultos según AUC) en base a los hallazgos de sitios de implantación disminuidos y fetos vivos. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni el rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra a una dosis subcutánea de 0,63 mg / kg / día (aproximadamente 350 veces la DMRH en adultos en base al AUC).

Formoterol fumarato

No hay datos disponibles sobre el efecto del formoterol en la fertilidad humana. No se observó deterioro de la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra.

Vía de administración: Inhalatoria Oral

Dosificación y grupo etario

Posología:

Solo para inhalación oral. No trague las cápsulas, ya que no se obtendrán los efectos previstos en los pulmones. Las cápsulas solo deben usarse con el dispositivo inhalador.

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula dos veces al día con el inhalador.

Se recomienda administrar la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación, a la misma hora del día todos los días (1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche).

No se recomienda la administración más frecuente o de un mayor número de inhalaciones (más de 1 cápsula dos veces al día) de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZF® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación.

Uso en poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis para pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Según los datos disponibles, no se justifica ningún ajuste de la dosis de glicopirronio o formoterol en pacientes geriátricos. Los datos disponibles sobre formoterol de los ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada no sugieren que la dosis deba ser diferente a la de otros adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada inferior a 30 ml / min / 1,73 m²), incluidos aquellos con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis, si el beneficio esperado supera el riesgo potencial ya que la exposición sistémica al glicopirronio puede aumentar en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del glicopirronio ni el formoterol fumarato.

Pacientes pediátricos:

La combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación no está indicada para su uso en niños. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la combinación de dosis fija de GLENMARK AIRZ-F® (Glicopirronio y formoterol fumarato) Polvo para inhalación en pacientes pediátricos.

Método de administración

Solo para uso por inhalación oral.

Las cápsulas deben administrarse solo con su dispositivo.

Las cápsulas solo deben sacarse del envase inmediatamente antes de su uso. Las cápsulas no deben tragarse.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar correctamente el medicamento. Se debe preguntar a los pacientes que no experimentan una mejoría en la respiración si ingieren el medicamento en lugar de inhalarlo.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007931 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.5.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 001-Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715
- Información para Prescribir Versión Julio 2021 allegada mediante radicado 20211152715
- Plan gestión de riesgo

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022007931 correspondiente al Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.5.2., en el sentido de que “...el interesado debe justificar las concentraciones que solicita, para lo cual es necesaria información clínica que compare la nueva concentración versus las concentraciones ya aprobadas, a fin de demostrar las ventajas en eficacia y seguridad de la nueva concentración”. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega como soporte los estudios PINNACLE-1, 2, y 4, en los que se utilizó bromuro de glicopirronio 9 microgramos equivalentes a 7,2 microgramos de glicopirronio y 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato, esto corresponde a una dosis medida de bromuro de glicopirronio de 10,4 microgramos equivalente a 8,3 microgramos de glicopirronio y fumarato de formoterol dihidrato 5,8 microgramos administrado 2/día mediante el dispositivo de inhalador de dosis medida comparado con la administración de placebo o de tiotropio 18 mcg mediante inhalador de polvo seco 1/día. La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto, pues no aporta información que justifique la nueva concentración (superior a las aprobadas en Normas Farmacológicas) y forma farmacéutica propuestas. Los estudios allegados utilizaron otra concentración y otra forma farmacéutica. Por lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.5.2 CALQUENCE® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20240895
Radicado : 20221252017
Fecha : 01/12/2022
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acalabrutinib maleato equivalente a 100 mg de acalabrutinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

CALQUENCE está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos graves, incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con monoterapia con CALQUENCE o en combinación con obinutuzumab. Se produjeron hemorragias importantes (grado 3 o eventos hemorrágicos superiores, graves o cualquier evento del sistema nervioso central) en el 3.6% de los pacientes, con muertes en el 0.1% de los pacientes. En general, se produjeron episodios

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hemorrágicos, incluidos hematomas y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El mecanismo de los eventos de sangrado no se comprende bien.

Los pacientes que reciben agentes antitrombóticos pueden tener un mayor riesgo de hemorragia. Tenga cuidado con los agentes antitrombóticos y considere un control adicional para detectar signos de sangrado cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Considere el beneficio-riesgo de retener CALQUENCE durante al menos 3 días antes y después de la cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, víricas o fúngicas), incluidos eventos fatales, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 18% de estos pacientes. La infección de grado 3 o superior notificada con más frecuencia fue la neumonía. Se han producido infecciones debidas a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), aspergilosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Considere la profilaxis en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Supervise a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico.

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, que incluyen neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%), según mediciones de laboratorio, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia o en combinación con obinutuzumab

Supervise los hemogramas completos según corresponda desde el punto de vista médico.

Segundas neoplasias malignas primarias

Las segundas neoplasias malignas primarias, incluidos los cánceres diferentes a los de la piel, ocurrieron en el 12% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia o en combinación con obinutuzumab. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que se presentó en el 7% de los pacientes. Monitoree a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel.

Fibrilación auricular

En pacientes con neoplasias hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se produjo fibrilación/aleteo auricular de grado 3 en el 1% de los pacientes y de grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile los síntomas (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y aleteo auricular y obtenga un ECG según corresponda.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas a medicamentos

El perfil de seguridad general de acalabrutinib se basa en datos combinados de 1040 pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben monoterapia con acalabrutinib.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) de cualquier grado más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron acalabrutinib fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga y erupción cutánea.

Las reacciones adversas al medicamento de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17.6%), neutropenia (14.2%) y anemia (7.8%).

Se informaron reducciones de dosis debido a eventos adversos en el 4.2% de los pacientes. La interrupción debido a eventos adversos se informó en el 9.3% de los pacientes. La mediana de la intensidad de la dosis fue del 98.7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron monoterapia con CALQUENCE como tratamiento para neoplasias malignas hematológicas. La mediana de duración del tratamiento con acalabrutinib en monoterapia en el conjunto de datos agrupados fue de 24.6 meses.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy común ($\geq 1/10$); común ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento* de pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con monoterapia con acalabrutinib (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia del Grado CTCAE ≥ 3 [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia [†]	Muy común (16.2%)	14%
	Neutropenia	Muy común (15.7%)	14%
	Anemia	Muy común (13.8%)	8%
	Trombocitopenia	Común (8.9%)	4.8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/aleteo auricular [†]	Común (4.4%)	1.3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy común (37.8%)	1.1%
	Mareo	Muy común (13.4%)	0.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Común (7%)	0.3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común (36.7%)	2.6%
	Náuseas	Muy común (21.7%)	1.2%
	Estreñimiento	Muy común (14.5%)	0.1%
	Dolor abdominal [†]	Muy común (12.5%)	1%
	Vómitos	Muy común (13.3%)	0.9%
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	Muy común (21.3%)	2%
	Astenia	Común (5.3%)	0.8%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral [±]	Poco común (0.5%)	0.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común (19.1%)	0.7%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy común (33.1%)	1.5%
Infecciones e Infestaciones	Infección [†]	Muy común (66.7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segunda malignidad primaria [†]	Muy común (12.2%)	4.1%
	SPM excluyendo piel no melanoma [†]	Común (6.5%)	3.8%
	Neoplasia maligna de la piel no melanoma [†]	Común (6.6%)	0.5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones [†]	Muy común (34.1%)	-
	Sarpullido [†]	Muy común (20.3%)	0.6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/hematoma [†]	Muy común (12.6%)	1.8%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

[†]Incluye término ADR múltiple

[±] Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por fármacos en el brazo de acalabrutinib en el estudio ASCEND

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4. Anomalías hematológicas emergentes reportadas por laboratorio en el tratamiento con acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado CTCAE)	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	Muy común (41.8%)	20.7%
	Disminución de hemoglobina	Muy común (42.6%)	10.1%
	Disminución de plaquetas	Muy común (31.1%)	6.9%

Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Interacciones

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día durante 5 días) aumentó la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en 3.7 y 5.1 veces en pacientes sanos (N=17), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (PBPK) con inhibidores fuertes, moderados y débiles de CYP3A no muestran cambios significativos en el AUC total de los componentes activos.

Considere terapias alternativas que no inhiban fuertemente la actividad de CYP3A. Los pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, conivaptán, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib

Inductores CYP3A

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día durante 9 días) redujo la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en un 68% y un 77% en pacientes sanos (N=24), respectivamente.

Al tener en cuenta tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución del 21-51% en el AUC total de los componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una disminución del 25% en el AUC total de los componentes activos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Considere terapias alternativas a los inductores potentes de la actividad de CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite la hierba de San Juan, que puede disminuir de forma impredecible las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib. Si no se puede evitar un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos para reducir el ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se utilizó concomitantemente con rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Los Tabletas de acalabrutinib se pueden administrar junto con agentes reductores del ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos).

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por CALQUENCE

Sustratos CYP3A

Según los datos in vitro y el modelo PBPK, no se espera interacción con los sustratos de CYP en las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, en los sistemas de transporte de fármacos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP administrados conjuntamente (p. ej., metotrexato) mediante la inhibición de BCRP intestinal.

ACP-5862 puede aumentar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (p. ej., metformina) mediante la inhibición de MATE1.

Efecto de los alimentos sobre acalabrutinib

En pacientes sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasas y 39 gramos de proteínas) no afectó el AUC promedio en comparación con la dosificación bajo condiciones de ayuno. La Cmax resultante disminuyó en un 54% y la Tmax se retrasó de 1 a 2 horas.

Poblaciones Especiales

Ancianos

De los 1040 pacientes en ensayos clínicos de monoterapia con CALQUENCE, el 41 % tenía más de 65 años y menos de 75 años y el 22 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años y menores.

De los 223 pacientes en ensayos clínicos de Calquence en combinación con obinutuzumab, el 47% tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes y de ≥ 65 años o menos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

El tratamiento con CALQUENCE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE para el tratamiento de la CLL es de 100 mg (1 tableta) dos veces al día, ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab. (Para detalles del régimen de combinación, ver sección 5.1).

Las dosis deben estar separadas por aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, indíquelo que tome la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

No se deben tomar Tabletas adicionales de CALQUENCE para compensar la dosis olvidada.

Ajustes de dosis

Reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de CALQUENCE para reacciones adversas de Grado ≥ 3 se proporcionan en la Tabla 1.

Interrumpa temporalmente CALQUENCE para controlar una reacción adversa no hematológica relacionada con el tratamiento de Grado ≥ 3 , trombocitopenia de Grado 3 con sangrado significativo, trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia de Grado 4 que dure más de 7 días. Tras la resolución de la reacción adversa a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE como se recomienda en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
1* y 2*	Reiniciar con 100 mg dos veces al día
3*	Reiniciar con 100 mg diarios
4*	Suspender CALQUENCE

* Reacciones adversas calificadas por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidores fuertes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inhibidores potentes de CYP3A. Supervise de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores potentes de CYP3A.
	Inhibidores moderados de CYP3A	Sin ajuste de dosis. Vigile de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas si toma inhibidores moderados de CYP3A.
Inductores CYP3A	Inductores potentes de CYP3A	Considere terapias alternativas a los inductores potentes de CYP3A. Si no se pueden evitar estos inductores, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Método de administración

CALQUENCE debe tragarse entero con agua aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimentos. La tableta no debe masticarse, triturarse, disolverse o dividirse.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² según lo estimado por MDRD (ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal)). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 29 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A, Child-Pugh B o bilirrubina total entre 1.5 y 3 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier AST). No se recomienda administrar CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST)

Enfermedad cardíaca grave

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave fueron excluidos de los estudios clínicos CALQUENCE.

Pedriátricos y Adolescentes

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

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión Doc ID-004988616 V1.0 allegado mediante radicado No. 20221252017
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2022 allegado mediante radicado No. 20221252017
- Plan de gestión de riesgo

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 LEGABIN® CR PREGABALINA 82,5 mg TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20221417
Radicado : 20221021330
Fecha : 31/01/2022
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 82,5 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación extendida

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes. En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o angioedema tratados con gabapentinoides incluyendo pregabalina.

Precauciones y Advertencias

Angioedema

Se ha informado de angioedema durante el tratamiento inicial o uso crónico. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de episodios de angioedema. El uso simultáneo con otros medicamentos que se sabe que causan angioedema (p. Ej., Inhibidores de la ECA) puede aumentar el riesgo. Por lo cual se debe suspender el tratamiento inmediatamente si se produce angioedema. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías) y el cuello (garganta y laringe). Algunos pocos casos se informa angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirió tratamiento de emergencia. Suspenda las tabletas de liberación extendida de pregabalina inmediatamente en pacientes con estos síntomas.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones de hipersensibilidad

El mecanismo de hipersensibilidad no está relacionado con la dosis; pero si con la respuesta inmune, en este orden de ideas se puede prestar reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T o anticuerpos distintos de IgE (p. Ej., Mediados por IgG, como algunas citopenias) También se presentan reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo IV que involucran una respuesta inmune específica del medicamento mediada por células T.

Comportamientos o ideas suicidas

Se han descrito un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman medicamentos incluyendo los antiepilépticos para cualquier indicación. Por lo cual se debe monitorizar a los pacientes tratados con gabapentinoides y antiepilépticos para detectar cualquier indicación de aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. El mecanismo no está relacionado con la dosis; pero puede estar involucrado al parecer la reducción del umbral para manifestar síntomas psiquiátricos en pacientes susceptibles a trastornos psiquiátricos o desinhibición e impulsividad inducidas por antiepilépticos, lo que influye y promueve actos suicidas.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 antiepilépticos diferentes, concluyendo que la enfermedad mental es una comorbilidad importante y frecuente en la epilepsia. El comportamiento suicida y los suicidios exitosos aumentan en los pacientes con epilepsia en comparación con la población general De tal forma la advertencia de la FDA de 2008 mencionó que los antiepilépticos pueden aumentar el comportamiento suicida. Sin embargo, muchos han criticado la decisión de la FDA de incluir todos los anticonvulsivos en la advertencia y algunos han cuestionado la validez de la metodología de este metaanálisis. Se necesitan estudios controlados aleatorios que aborden específicamente si ciertos antiepilépticos individualmente para medir verdaderamente una causa efecto en el aumento de la incidencia de morbilidad psiquiátrica y conductas suicidas. En estos análisis clínicos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta suicida o ideación entre los 27.863 pacientes tratados con antiepilépticos fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto en este medicamento en el suicidio.

Edema periférico

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática. El posible mecanismo está relacionado con la dosis y el efecto de antagonismo de los canales de calcio de tipo L que dan como resultado la vasodilatación de las arterias de resistencia mesentérica. El aumento resultante de la presión hidrostática intracapilar conduce a un aumento de líquido en el intersticio y edema periférico.

En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego fue del 5,3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones de dolor, el

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0,8% de los pacientes con pregabalina comprimidos de liberación extendida se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego. Se observaron frecuencias más altas de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban cápsulas de pregabalina y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con los pacientes que tomaban cualquiera de los medicamentos solos. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% de los pacientes que estaban usando solo agentes antidiabéticos tiazolidinediona, el 8% de los pacientes que fueron tratados con pregabalina solo cápsulas y el 19% de los pacientes que estaban tomando tanto las cápsulas de pregabalina como los agentes antidiabéticos tiazolidinediona.

Mareos y somnolencia

En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, hasta un 24% de los pacientes experimentaron mareos. La somnolencia fue experimentada hasta un 15,8% de estos pacientes tratados con comprimidos de liberación extendida

Los mareos y la somnolencia generalmente comenzaron poco después del inicio del tratamiento con pregabalina y se presentan con mayor frecuencia en dosis más altas. El mecanismo está relacionado con el efecto de acción estructuralmente relacionado con receptores GABA.

Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que condujeron con mayor frecuencia a la retirada (2,4%, 1,2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con pregabalina que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, el mareo persistió hasta la última dosis en el 30% de los pacientes y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

Ganancia de peso

El tratamiento con comprimidos de liberación extendida de pregabalina pueden provocar aumento de peso. En los ensayos controlados de pregabalina comprimidos de liberación extendida para indicaciones de dolor, el 4% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida experimentó un aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron acontecimientos adversos de aumento de peso en el 3,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego. Se desconoce el mecanismo exacto del aumento de peso, pero algunas observaciones de estudios preclínicos sugieren que pregabalina puede provocar un aumento del apetito y grasa abdominal.

Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida

Después de la interrupción abrupta o rápida de las tabletas de liberación extendida de pregabalina, algunos pacientes presentan síntomas que incluyen insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. Puede producirse un aumento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos que toman pregabalina comprimidos de liberación extendida para el dolor si se interrumpe rápidamente el tratamiento con pregabalina. Por tanto, se recomienda una reducción gradual de las tabletas de liberación extendida de pregabalina durante un mínimo de una semana en lugar de suspender de manera abrupta.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones de dolor, el 4,8% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada.

Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con pregabalina comprimidos de liberación extendida debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0,7% de los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación extendida en comparación con ningún paciente tratado con placebo experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.

Se realizaron pruebas oftalmológicas prospectivamente planificadas durante el desarrollo de postmarketing de la pregabalina, incluidas las pruebas de agudeza visual, las pruebas formales del campo visual y el examen de fondo de ojo dilatado en más de 3600 pacientes. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 12% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios funduscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina Cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Aunque se desconoce la importancia clínica de los hallazgos oftalmológicos, es importante revisar si persiste la alteración visual, realizando una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son monitoreados de manera rutinaria para detectar alteraciones oftálmicas

Elevaciones de creatina-quinasa y rabdomiolisis

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con elevaciones de creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el inicio hasta el valor máximo fueron de 60 U / L para las cápsulas tratadas con pregabalina. pacientes y 28 U / L para los pacientes con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1,5% de los pacientes tratados con pregabalina en cápsulas y el 0,7% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un valor de creatina quinasa al menos 3 veces el límite superior de la normalidad. Tres sujetos tratados con cápsulas de pregabalina tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización. La relación entre estos eventos de miopatía y las cápsulas de pregabalina no se comprende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares se acompañan de malestar o fiebre. Suspenda el tratamiento con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina si se diagnostica o sospecha miopatía o si la creatina es marcadamente elevada se producen niveles de quinasa.

Se ha asociado con aumentos de la creatina quinasa y casos raros de rabdomiólisis; Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a su médico si tienen dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si presenta fiebre y / o malestar general están asociados con estos síntomas.

síntomas. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con las tabletas de liberación extendida de pregabalina como con las cápsulas de pregabalina se asociaron con una disminución en el recuento de plaquetas. En la

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con pregabalina comprimidos de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor inicial en el recuento de plaquetas de $11 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la población con NPH) y $14 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (para la Población FM) en comparación con $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ en pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con pregabalina cápsula experimentaron una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3 / \mu\text{L}$ en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos general de ensayos controlados, el 2% de los pacientes con placebo y el 3% de los pacientes con Pregabalina Cápsulas experimentaron una disminución potencialmente significativa de las plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor inicial y menos de $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Un solo sujeto tratado con Pregabalina Cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$. En ensayos controlados aleatorios, las cápsulas de pregabalina o las tabletas de liberación prolongada de pregabalina no se asociaron con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con cápsulas de pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms con dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg / día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento de PR mayor o igual al 25% desde el inicio, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de segundo o tercer grado AV. Los análisis de subgrupos no identificaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con prolongación de PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos que prolongan PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos) y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. Las interacciones de los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación prolongada de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina.

La FDA y otros entes regulatorios a nivel mundial advierten que puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal en pacientes que usan gabapentinoides (gabapentina ó pregabalina) asociados concomitantemente con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modifica la

terapia. Para otros medicamentos se debe evitar su uso junto con gabapentinodios como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados con las tabletas de liberación extendida de pregabalina en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo, incluidas malformaciones esqueléticas, osificación retardada y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos que recibieron pregabalina por vía oral durante la organogénesis, en dosis que produjo exposiciones plasmáticas de pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg / día. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y deterioro funcional del sistema nervioso y reproductivo en la descendencia de ratas que recibieron pregabalina durante la gestación y la lactancia. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en DMR. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Pregabalina atraviesa la placenta. Los estudios que evaluaron los resultados neonatales después de la exposición a la pregabalina durante el embarazo son limitados, sin embargo, para la FDA es categoría C.

En un estudio realizado en hombres, se descubrió que la pregabalina disminuye temporalmente la cantidad media de concentraciones de espermatozoides; no se observaron efectos sobre la morfología o la motilidad de los espermatozoides.¹³ Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Lactancia

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones promedio en el estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil diaria promedio estimada de pregabalina de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 mL / Kg / día) fue de 0,31 mg / Kg / día, que en mg / Kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche o los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado. Según los estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición a la pregabalina a través de la leche materna en el lactante. Los datos de estudios clínicos disponibles en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. No se recomienda la pregabalina comprimidos de liberación extendida en la lactancia materna.

Uso pediátrico

No se recomienda pregabalina de liberación extendida en menores de 18 años

Uso geriátrico

En estudios en pacientes de edad avanzada (ej. > 65 años) no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ancianos y los más jóvenes, pero no se puede determinar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores; sin embargo, se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que el aclaramiento renal tiende a disminuir con la edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las tabletas de liberación extendida de pregabalina pueden causar mareos y somnolencia. Se debe informar a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con los comprimidos de liberación prolongada de pregabalina pueden afectar su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de pregabalina comprimidos de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

Preocupaciones relacionadas con enfermedades concomitantes:

- Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; Se requiere ajuste de dosis.
- Abuso de sustancias: utilice pregabalina de liberación extendida con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias; Existe el potencial de dependencia conductual en esta población
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó Asma: Se debe evaluar riesgo beneficio del uso de pregabalina con otros medicamentos depresores del sistema nervioso para evitar reducción de la función pulmonar
- Diabéticos: en una minoría de pacientes (> 2 ó 3%) puede ocasionar hipoglicemia

Potencial tumorigénico

Potencial tumorigénico: mayor incidencia de hemangiosarcoma observado en estudios con animales; Se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos. Pero en estudios preclínicos in vivo de carcinogenicidad, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de las cápsulas de pregabalina no proporciona un medio directo para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos. En estudios clínicos en varias poblaciones de pacientes, que comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron tumores nuevos o que empeoraron-preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer los antecedentes de incidencia y recurrencia en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

Monitorización

Es importante evaluar y monitorizar síntomas de miopatía; creatina quinasa (según esté clínicamente indicado); síntomas de alteración ocular; aumento de peso / edema; integridad de la piel (en pacientes con diabetes); signos y síntomas de tendencias suicidas (por ejemplo, pensamientos suicidas, ansiedad, depresión, cambios de comportamiento); recuento de plaquetas (según esté clínicamente indicado).

Reacciones adversas

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética¹ y fibromialgia en los que un total de 1242 pacientes recibieron comprimidos de liberación extendida de pregabalina. Ambos estudios tenían un diseño de retirada aleatorio en el que una fase de optimización de dosis simple ciego de 6 semanas fue seguida de una fase doble ciego de 13 semanas. Los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio que ocurrieron en un 0.3% o más de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso.

Las reacciones adversas más comunes se describen en la siguiente tabla 3 en pacientes que recibieron comprimidos de liberación extendida:

Tabla 3: Principales eventos adversos pregabalina de liberación extendida:

Sistema	% de eventos adversos fase ciega (n=801) de Pregabalin ¹	% de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina 1	Placebo (n=205) 1
SNC:			
Vértigo	3,9	1	0,5
Visión borrosa	3,7	0,5	0
Diplopía	1	0,5	0
Somnolencia	11	0,5	0
Cefalea	3,9	1,9	0,5
Gastrointestinal			
Boca seca	3,7	0,5	0
Náuseas	3	3,4	0
Constipación	2,7	0	0
Diarrea	1,4	1	0
Vómito	1,1	1,4	0,5
Aumento de ALT y AST	0,2	1	0
Cardiovascular y general			
Edema periférico	4,9	3,8	0,5
Fatiga	3,9	1,4	1,0
Edema	0,4	1,4	0
Incremento de peso	2,5	3,8	1
Infecciones			

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nasofaringitis	1,5	1,4	0
IVU	1,4	1,4	0,5
Bronquitis	0,5	1,4	1
IRA	0,4	1,4	0,5
Sinusitis	0,4	1	0
Gastroenteritis viral	0,2	1	0
Respiratorio			
Tos	0,2	1	0
Piel			
Dermatitis de contacto	0	1	0
Genitourinario			
Disfunción eréctil	2	1,4	0

Interacciones

Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina participe en interacciones farmacocinéticas significativas con los medicamentos. La pregabalina, a concentraciones que fueron, en general, 10 veces superiores a las obtenidas en los ensayos clínicos, no inhibe los sistemas enzimáticos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 humanos. Los estudios de interacción farmacológica in vitro demuestran que la pregabalina no induce la actividad de CYP1A2 o CYP3A. Por lo tanto, no se prevé un aumento en el metabolismo de sustratos de CYP1A2 administrados concomitantemente (p. Ej., Teofilina, cafeína) o sustratos de CYP3A4 (p. Ej., Midazolam, testosterona).

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente inalterada en la orina, sufre un metabolismo insignificante en los seres humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en la orina como metabolitos) y no se une a las proteínas plasmáticas, es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través del metabolismo. interacciones o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es poco probable que la pregabalina esté involucrada en interacciones farmacocinéticas significativas con medicamentos.

Las interacciones de los comprimidos de liberación extendida de pregabalina con la coadministración de otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. La coadministración del fármaco procinético eritromicina con tabletas de liberación extendida de pregabalina no produjo ningún cambio clínicamente importante en la farmacocinética de las tabletas de liberación modificada. Se han realizado estudios adicionales con cápsulas de pregabalina. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre las cápsulas de pregabalina y carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría que ocurriera una falta similar de interacciones farmacocinéticas con las tabletas de liberación prolongada de pregabalina. Sin embargo, se debe evaluar el riesgo beneficio de la asociación concomitante con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina ó zolpidem, porque pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Para otros medicamentos como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído ó talidomida, se debe evitar su uso por mayor interacción.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada LEGABIN CR® Pregabalina de liberación extendida es:

Neuropatía diabética: Dosis oral se inicia con 165 mg una vez al día y puede aumentarse en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 330 mg una vez al día.

Neuralgia postherpética: 165 mg una vez al día; se puede aumentar a 330 mg una vez al día en 1 semana según la respuesta y la tolerabilidad; después de 2 a 4 semanas puede aumentarse aún más, hasta la dosis máxima de 660 mg / día.

Conversión de la dosis de formulaciones orales de liberación inmediata a formulación oral de liberación extendida

Tabla 4: Dosis equivalentes

Dosis de liberación inmediata (2 a 3 veces al día)	Dosis de liberación extendida (una vez al día)
75 mg/día	82,5/día
150 mg/ día	165 mg/día
300 mg/día	330 mg/día
450 mg/día	495 mg/día
600 mg/día	660 mg/día

Nota: El día del cambio, administre la dosis matutina del producto de liberación inmediata según lo prescrito e inicie la terapia de liberación prolongada después de la cena. Pregabalina de liberación extendida debe administrarse después de la cena, ya que la biodisponibilidad se reduce en aproximadamente un 30% cuando toma con el estómago vacío.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto Versión allegado mediante radicado No. 20221021330

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

1. Teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es de liberación extendida el producto no pueden optar a bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica BSC. Por lo tanto, allegar el estudio *in vivo* frente al producto de referencia realizados tanto en condiciones de ayuno como en

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

condiciones postprandiales conforme al numeral 7.1.4. de la resolución 1124 de 2016.

2. Aclarar en la liberación extendida que indican del producto, si aplica específicamente una liberación controlada, una liberación prolongada o una liberación sostenida conforme al numeral 7.1.4. de la resolución 1124 de 2016.

Allegar el formato diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación Y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos de Síntesis-SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

3.1.6.2 VELANS XR 300 mg

Expediente : 20178317
Radicado : 20201058966 / 20211133939 / 20211194508 / 20221096391
Fecha : 25/05/2022
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 300 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento de episodios de depresión mayores. Prevención de la recaída y de la recurrencia de episodios de depresión mayor.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Precauciones y Advertencias

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica: La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase, no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome de serotonina en su forma más severa puede parecerse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano). relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los Glaucoma de ángulo estrecho:

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

Presión sanguínea:

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

Ritmo cardíaco:

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co- administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

Potencial de obstrucción gastrointestinal Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

existentes estrechamientos pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina comprimidos de liberación prolongada contienen manitol, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, diabetes mellitus.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que más comúnmente ($> 1/10$) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.:

Las frecuencias se definen como: 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 $< 1 / 1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sangre y sistema linfático:

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, enfermedad de la sangre, incluyendo agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica

Desórdenes endocrinos:

Frecuencia no conocida: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuente: Disminución del apetito

Frecuencia no conocida: Hiponatremia

Desórdenes psiquiátricos:

Frecuente: estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales

Poco frecuente: Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo

Frecuencia no conocida: idea suicida y comportamiento suicida, delirio, Agresión

Desórdenes del sistema nervioso

Muy frecuente: dolor de cabeza, Nausea

Frecuente: Somnolencia, temblores, parestesia, hipertensión.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente: Acatisia/Inquietud psicomotora, Síncope, mioclono, coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia.

Raro: Convulsión

Frecuencia no conocida: Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía

Enfermedad visual:

Frecuente: Deficiencia visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos de la acomodación

Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuente: Tinnitus

Frecuencia no conocida: Vértigo

Enfermedad cardíaca:

Frecuente: Palpitaciones

Poco frecuente: Taquicardia

Frecuencia no conocida: Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)

Enfermedad vascular:

Frecuente: Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)

Poco frecuente: Hipotensión ortostática

Frecuencia no conocida: Hipotensión, sangrado (sangrado de las mucosas)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: Bostezo

Poco frecuente: Disnea

Frecuencia no conocida: eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Náusea, boca seca

Frecuente: Vómito, Diarrea, costipación

Poco frecuente: Hemorragia gastrointestinal

Frecuencia no conocida: Pankreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: Hepatitis, función anormal en test de hígado

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno Poco frecuente: Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis, erupción cutánea, alopecia

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuente: Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria

Poco frecuente: Retención urinaria

Raro: Incontinencia urinaria

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aparato reproductor y trastornos mamarios:

Frecuente: trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: Astenia, fatiga, escalofríos

En investigación:

Frecuente: Incremento de Colesterol en sangre

Poco frecuente: Aumento o disminución de peso

Frecuencia no conocida: Electrocardiograma QT prolongado, Tiempo de sangrado prolongado, prolactina en sangre aumentó.

Interacciones

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

- Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

- Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

Clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los

niveles de venlafaxina y O- desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocida. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O- desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la C_{max} de indinavir. Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Poblaciones Especiales:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población Pediátrica: La seguridad y eficacia en niños menores de 18 años no ha sido establecida. Venlafaxina no está indicado para uso en niños menores de 18 años. Velans® XR 300 no deberá utilizarse normalmente en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que en pacientes menores de 18 años existe un mayor riesgo de efectos adversos como intentos de suicidio, ideas de suicidio y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) cuando ingieren esta clase de medicamentos. No se ha demostrado los efectos a largo plazo por lo que a la seguridad se refiere y los relativos al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual, de este medicamento.

Población Geriátrica: Análisis farmacocinéticos poblacionales con 547 pacientes tratados con venlafaxina, donde involucran Venlafaxina de liberación inmediata y prolongada, muestran que la edad no afecta significativamente la farmacocinética de venlafaxina. Se observa una reducción del 20% en el aclaramiento de ODV en sujetos mayores de 60 años; esto posiblemente causado por el decrecimiento de la función renal que generalmente ocurre con el envejecimiento. El ajuste de dosis basado en la edad generalmente no es necesario.

Sexo: Análisis farmacocinéticos poblacionales con 547 pacientes tratados con venlafaxina, donde involucran Venlafaxina de liberación inmediata y prolongada, muestran que el sexo no afecta significativamente la farmacocinética de venlafaxina. Un ajuste de dosis relacionada al sexo generalmente no es necesaria.

Insuficiencia Hepática: En 9 pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de la venlafaxina y ODV fue significativamente alterada. La vida media de eliminación de la venlafaxina se prolongó en aproximadamente 30%, y el aclaramiento se redujo en un 50% en pacientes con cirrosis hepática comparado con pacientes normales. La vida media de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente un 60% y el aclaramiento disminuyó en aproximadamente un 30% en pacientes cirróticos comparados con pacientes normales. Se observó un alto grado de variabilidad entre sujetos. Tres pacientes con la más severa cirrosis tuvieron una disminución más sustancial en el aclaramiento de venlafaxina (aproximadamente 90%) en comparación con sujetos normales. El ajuste de dosis es necesario en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: En pacientes con moderada a severa insuficiencia de la función renal (GFR= 10-70 mL/min), la vida media de eliminación de venlafaxina se prolongó en 50%, y el aclaramiento decreció en 24% comparado con sujetos normales. La vida media de eliminación OVD se prolongó en 40%, pero el aclaramiento no cambio. En pacientes con diálisis, la vida media de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente 57%. En pacientes dializados, la vida media de eliminación OVD se prolongó en aproximadamente 142%, y el aclaramiento se redujo en aproximadamente 56% comparado con pacientes normales. Se observó un alto grado de variabilidad entre sujetos.

Polimorfismo Genético: las concentraciones en plasma de venlafaxina, fueron más altas en metabolizadores lentos de CYP2D6 que en los metabolizadores extensivos. Debido a que la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV fue similar en grupos metabolizadores pobres y extensos, no hay necesidad de diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

Vía de administración: oral

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y grupo etario

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis a 300 mg /día, hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50 %. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50 % debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30- 70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50 %. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004725 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que en lo atinente al ítem de posología solicitado por el interesado, este allega un estudio (Debonnel, G., et al. (2007). Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 10(1), 51–61), cuya muestra fue muy pequeña y su objetivo no fue la respuesta clínica como tal, sino más bien parámetros fisiológicos y bioquímicos. No se evidenció diferencia clínicamente significativa en cuanto a la disminución de la severidad de la depresión medida por las escalas HAMD, MADRS y GCI. La Sala considera que esta información es insuficiente como evidencia para justificar el cambio en la dosificación de este principio activo. Por consiguiente, recomienda negar la solicitud de modificación de posología.

En cuanto a los estudios de bioequivalencia:

Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.6.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* con alimentos para el producto Pryder® Venlafaxina (clorhidrato) 300 mg tableta de liberación prolongada, fabricado por Laboratorio Liconsa S.A con domicilio en Azuqueca de Henares (Guadalajara) España., frente al producto de referencia Vandal Retard® Venlafaxina (Clorhidrato) 150 mg x 2 cápsulas de liberación prolongada fabricado por Wyeth.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.6.3 ASTIGMIN® 9,5 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239795
Radicado : 20221236432
Fecha : 16/11/2022
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición:

Cada parche transdérmico de 8,5 cm² contiene 12,8 mg de Rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de Rivastigmina en 24 horas).

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Precauciones y Advertencias

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con Asma bronquial aguda, ánimo vigilante. Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares. Si ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico. Hable con su médico o farmacéutico antes de usar rivastigmina:

- Si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- Si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.
- Si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- Si tiene o ha tenido convulsiones.
- Si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.
- Si sufre de temblor.
- Si tiene bajo peso.
- Si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia, disminución del apetito o si está deshidratado.
- Si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de estas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento. Si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antes de aplicarse un nuevo parche. No se recomienda el uso de rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). Uso simultáneo con otros Medicamentos: informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre. La rivastigmina puede interactuar con otros Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo). Si debe someterse a una cirugía mientras está usando rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso este medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10) Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes) Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000) Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000) Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000) Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)

Tabla 1.

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
No conocida	Alucinaciones, agresión, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope,
Poco frecuentes	Síntomas extrapiramidales

No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
No conocida	Caídas

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación cutánea:

En estudios clínicos, los síntomas más frecuentes (escala de irritación cutánea) con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron eritema muy leve (21,8%), leve (12,5%) o moderado

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(6,5%) y prurito muy leve (11,9%), leve (7,3%) o moderado (5,0%). Los síntomas graves más frecuentes con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron prurito (1,7%) y eritema (1,1%). La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de administración y sólo causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parche transdérmico.

Interacciones

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre.

La rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento. Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiacepinas y antihistamínicos.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciar con 1 parche de ASTIGMIN® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4 semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada.

Dosis de mantenimiento:

La dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día debe continuarse mientras se observen beneficios terapéuticos. En caso de que se presenten problemas gastrointestinales, la aplicación del parche puede ser temporalmente suspendida hasta resolverse la reacción adversa. Si la suspensión del tratamiento no ha sido por muchos días, puede continuarse con la misma dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h, en caso contrario, el tratamiento debe ser reiniciado con ASTIGMIN® 4.6mg/24h.

Cambio de rivastigmina cápsulas o solución oral a ASTIGMIN® parche transdérmico:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Basados en la exposición comparativa entre la solución oral y el sistema de liberación transdermal de ASTIGMIN® parches transdérmicos, los pacientes en tratamiento con rivastigmina Cápsulas o solución oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® parches transdérmicos de la siguiente manera:

Pacientes que usen una dosis de 3 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes que usen una dosis de 6 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes estables y que han tolerado adecuadamente dosis de 9 mg de rivastigmina al día vía oral pueden cambiar a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H Parches transdérmicos. Si esta dosis, desestabiliza el cuadro clínico y no es bien tolerada por el paciente, es recomendable cambiar a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H.

Pacientes que usen una dosis de 12 mg de rivastigmina al día vía oral, pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H parches transdérmicos.

Una vez hecho el cambio a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H, por cualquiera de los motivos anteriores y si el tratamiento con el producto ha sido bien tolerado por el paciente, es necesario continuarlo por un mínimo de cuatro semanas antes de cambiar a la dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24H, siendo esta la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda, aplicar el primer parche de ASTIGMIN® al día siguiente de la última toma de la dosis de rivastigmina vía oral.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con problemas renales.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y la eficacia de rivastigmina en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20221236432
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20221236432

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado actualizar la información farmacológica incluyendo los siguientes textos:

En contraindicaciones incluir:

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

En precauciones y advertencias incluir:

Poblaciones especiales, fertilidad, embarazo y lactancia, así como efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En reacciones adversas:

Actualizar la tabla 1.

- Agresión debe clasificarse en poco frecuentes y no en “No conocida” como aparece.
- Incluir pesadillas con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos psiquiátricos.
- Incluir mareo – frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Hiperactividad psicomotora – poco frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Síntomas extrapiramidales - Muy raras - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir temblor, somnolencia con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Completar dermatitis alérgica (diseminada) con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.
- Incluir incontinencia urinaria - frecuentes - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos renales y urinarios.
- Caídas debe clasificarse en raras y no en “No conocida” como aparece.

Actualizar la información correspondiente a “Irritación cutánea”.

Actualizar el ítem de interacciones.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Aclarar si el interesado desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración menor, lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud no fue clara según se evidenció en el formato de presentación de información allegado y el estudio *in vivo* allegado es para la concentración mayor.
2. Si la respuesta al requerimiento anterior es afirmativa, sírvase allegar el estudio de bioexención con el estricto cumplimiento de los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, los perfiles de disolución allegados en el folio 462

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corresponden a perfiles de disolución comparativos de la fase de desarrollo del producto.

3. Allegar perfiles de disolución para el producto Astigmin 9,5 mg/24h a pH 1.2, 4.5, 6.8 en ausencia de surfactante y en el medio de control de calidad (si aplica), de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Se aclara que la comparación de perfiles de disolución de los productos de estudio se debe realizar frente al biolote (producto test con el cual se desarrolló el estudio *in vivo*) y que los perfiles de disolución deben ser realizados en una fecha posterior al desarrollo de la validación analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.
4. Allegar validación analítica completa para cada pH de los perfiles de disolución requeridos en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.
5. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución y para la validación analítica de disolución.

Tenga en cuenta que, si el interesado desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20221237106 este se encuentra en el numeral 3.1.6.5. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia *in vivo* ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.6.4 ASTIGMIN® 4,6 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239895
Radicado : 20221237281
Fecha : 18/11/2022
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición:

Cada parche transdérmico de 4,3 cm² contiene 6,4 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de Rivastigmina en 24 horas)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas

Precauciones y Advertencias

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con Asma bronquial aguda, ánimo vigilante. Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares. Si ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico. Hable con su médico o farmacéutico antes de usar rivastigmina:

- Si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- Si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.
- Si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- Si tiene o ha tenido convulsiones.
- Si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.
- Si sufre de temblor.
- Si tiene bajo peso.
- Si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia, disminución del apetito o si está deshidratado.
- Si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de estas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento. Si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico antes de aplicarse un nuevo parche. No se recomienda el uso de rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). Uso simultáneo con otros Medicamentos: informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre. La rivastigmina puede interactuar con otros Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo). Si debe someterse a una cirugía mientras está usando rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso de este medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10) Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)
Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000) Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000) Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)
Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)

Tabla 1.

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
No conocida	Alucinaciones, agresión, intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope,
Poco frecuentes	Síntomas extrapiramidales

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal
Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
No conocida	Caídas

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación cutánea:

En estudios clínicos, los síntomas más frecuentes (escala de irritación cutánea) con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron eritema muy leve (21,8%), leve (12,5%) o moderado

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(6,5%) y prurito muy leve (11,9%), leve (7,3%) o moderado (5,0%). Los síntomas graves más frecuentes con rivastigmina 9,5 mg/24 h parches transdérmicos fueron prurito (1,7%) y eritema (1,1%). La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de administración y sólo causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo de rivastigmina 9,5 mg/24 h parche transdérmico.

Interacciones

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre.

La rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento. Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiacepinas y antihistamínicos.

Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciar con 1 parche de ASTIGMIN® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4 semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada.

Dosis de mantenimiento:

La dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día debe continuarse mientras se observen beneficios terapéuticos. En caso de que se presenten problemas gastrointestinales, la aplicación del parche puede ser temporalmente suspendida hasta resolverse la reacción adversa. Si la suspensión del tratamiento no ha sido por muchos días, puede continuarse con la misma dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h, en caso contrario, el tratamiento debe ser reiniciado con ASTIGMIN® 4.6 mg/24h

Cambio de rivastigmina cápsulas o solución oral a ASTIGMIN® parche transdérmico:

Basados en la exposición comparativa entre la solución oral y el sistema de liberación transdermal de ASTIGMIN® parches transdérmicos, los pacientes en tratamiento con rivastigmina Cápsulas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o solución oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® parches transdérmicos de la siguiente manera:

Pacientes que usen una dosis de 3 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes que usen una dosis de 6 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes estables y que han tolerado adecuadamente dosis de 9 mg de rivastigmina al día vía oral pueden cambiar a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H Parches transdérmicos. Si esta dosis, desestabiliza el cuadro clínico y no es bien tolerada por el paciente, es recomendable cambiar a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H.

Pacientes que usen una dosis de 12 mg de rivastigmina al día vía oral, pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H parches transdérmicos.

Una vez hecho el cambio a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H, por cualquiera de los motivos anteriores y si el tratamiento con el producto ha sido bien tolerado por el paciente, es necesario continuarlo por un mínimo de cuatro semanas antes de cambiar a la dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24H, siendo esta la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda, aplicar el primer parche de ASTIGMIN® al día siguiente de la última toma de la dosis de rivastigmina vía oral.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con problemas renales.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y la eficacia de rivastigmina en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20221237281
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20221237281

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado actualizar la información farmacológica incluyendo los siguientes textos:

En contraindicaciones incluir:

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

En precauciones y advertencias incluir:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones especiales, fertilidad, embarazo y lactancia, así como efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En reacciones adversas:

Actualizar la tabla 1.

- Agresión debe clasificarse en poco frecuentes y no en “No conocida” como aparece.
- Incluir pesadillas con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos psiquiátricos.
- Incluir mareo – frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Hiperactividad psicomotora – poco frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Síntomas extrapiramidales - Muy raras - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir temblor, somnolencia con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Completar dermatitis alérgica (diseminada) con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.
- Incluir incontinencia urinaria - frecuentes - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos renales y urinarios.
- Caídas debe clasificarse en raras y no en “No conocida” como aparece.

Actualizar la información correspondiente a “Irritación cutánea”.

Actualizar el ítem de interacciones.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

1. Aclarar si el interesado desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración menor, lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud no fue clara según se evidenció en el formato de presentación de información allegado y el estudio *in vivo* allegado es para la concentración mayor.
2. Si la respuesta al requerimiento anterior es afirmativa, sírvase allegar el estudio de bioexención con el estricto cumplimiento de los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, los perfiles de disolución allegados en el folio 462 corresponden a perfiles de disolución comparativos de la fase de desarrollo del producto.
3. Allegar perfiles de disolución para el producto Astigmin 4,6 mg/24h a pH 1.2, 4.5, 6.8 en ausencia de surfactante y en el medio de control de calidad (si aplica), de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. Se aclara que la comparación de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

perfiles de disolución de los productos de estudio se debe realizar frente al biolote (producto test con el cual se desarrolló el estudio *in vivo*) y que los perfiles de disolución deben ser realizados en una fecha posterior al desarrollo de la validación analítica con el fin de garantizar validez y confiabilidad de los resultados.

4. Allegar validación analítica completa para cada pH de los perfiles de disolución requeridos en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.

5. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución y para la validación analítica de disolución.

Tenga en cuenta que, si el interesado desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20221237106 este se encuentra en el numeral 3.1.6.5. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia *in vivo* ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.6.5 ASTIGMIN® 13,3 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239856
Radicado : 20221237106
Fecha : 18/11/2022
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición:

Cada parche transdérmico de 12,8 cm² contiene 19,2 mg de Rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 13,3 mg de Rivastigmina en 24 horas.)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante. Raras: hipertensión arterial, hipersensibilidad en el lugar de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica. Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Exelon. De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.

Precauciones y Advertencias

Sobredosis por uso indebido de la medicación y por errores de administración.

El uso indebido de la medicación y los errores de administración producidos con los parches transdérmicos de rivastigmina han dado lugar a reacciones adversas graves; en algunos casos el paciente ha tenido que ser hospitalizado, pero raramente han provocado la muerte (véase el apartado sobredosis). la mayoría de los errores de administración y de uso indebido de la medicación se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por aplicar varios parches al mismo tiempo. es necesario dar instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores acerca de las recomendaciones de administración básicas de los parches transdérmicos de rivastigmina. Inclusión del texto en poblaciones especiales, es preciso ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantearse una reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas.

Disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. no se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Reacciones adversas

Como todos los medicamentos, este producto puede causar efectos adversos, aunque éstos no se presenten en todas las personas. Los efectos adversos pueden ser más frecuentes al comienzo del uso del medicamento o cuando se aumenta la dosis. Usualmente, los efectos adversos desaparecen lentamente en la medida que el cuerpo se acostumbra al medicamento.

Las frecuencias están definidas como:

Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10).

Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes) Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000) Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)

Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)

Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles) Poco frecuentes:

- Problemas con el ritmo cardíaco tal como bradicardia (ritmo cardíaco lento).
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones).
- Úlcera gástrica.

Muy raras:

- Rigidez de brazos o piernas.
- Temblor en las manos.

Efectos secundarios que pueden presentarse al inicio del tratamiento con Rivastigmina Parches transdérmicos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Reacciones alérgicas en el sitio de aplicación del parche, tales como ampollas o piel inflamada.
- Empeoramiento de los síntomas de enfermedad de Parkinson, tales como temblor, rigidez y dificultad de movimiento.
- Signos de inflamación del páncreas, incluyendo dolor agudo en la zona abdominal superior, frecuentemente con náuseas y vómito.
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares.
- Presión arterial alta.
- Convulsiones.
- Desmayos.
- Deshidratación.
- Trastornos del hígado (piel amarilla, color amarillento en la parte blanca de los ojos, oscurecimiento anormal de la orina o náuseas inexplicadas, vómitos, cansancio y pérdida del apetito).
- Cambios en las pruebas de funcionamiento del hígado.
- Agresividad e inquietud.

Retire el parche transdérmico e informe inmediatamente a su médico, si presenta alguno de los anteriores efectos secundarios.

Otros efectos secundarios con cápsulas o soluciones orales de Rivastigmina que también se pueden presentar con parches transdérmicos:

Muy frecuentes:

Sensación de mareo

Frecuentes:

- Salivación.
- Pérdida de apetito.
- Inquietud.
- Agitación o somnolencia.
- Malestar.
- Temblores o confusión.
- Sudoración.

Poco frecuentes:

- Ritmo cardíaco irregular.
- Dificultad para conciliar el sueño.
- Caídas accidentales.

Raras:

- Convulsiones.
- Úlcera intestinal.
- Dolor torácico (probablemente causado por espasmo coronario).

Muy raras:

- Presión arterial alta.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inflamación del páncreas - los signos pueden incluir dolor agudo en la zona abdominal superior, generalmente, con náuseas y vómito.
- Sangrado intestinal, presentado como sangre en heces o vómito.
- Ver cosas que no hay realmente (alucinaciones).
- Algunas personas gravemente enfermas presentan desgarros en el esófago.

Si se presenta alguno de estos efectos secundarios u otros no mencionados en el listado anterior por favor informe a su médico o farmacéutico

Interacciones

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre.

La rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo).

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otras sustancias colinomiméticas. No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiacepinas y antihistamínicos. Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario

Dosis inicial

Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h.

Dosis de mantenimiento

Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

Escalado de dosis

9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico. Si esta dosis se tolera bien y solo después de un mínimo de seis meses de tratamiento con 9,5 mg/24 h, el médico responsable del tratamiento puede

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considerar la dosis de 13,3 mg/24 h en pacientes que han demostrado un declive cognitivo (p.ej. disminución en el MMSE) y/o funcional (basado en el criterio del médico) significativo mientras estaban en tratamiento con la dosis diaria efectiva de 9,5 mg/24 h.

El beneficio clínico de rivastigmina debe ser evaluado periódicamente. También debe Considerarse la discontinuación cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico a la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, debe interrumpirse el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico puede reiniciarse a la misma dosis si no se ha interrumpido más de tres días. En caso contrario, el tratamiento debe iniciarse con 4,6 mg/24 h.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina, los pacientes en tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral pueden cambiarse a Astigmin® parches transdérmicos como se indica a continuación:

- Un paciente con una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente con una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente con una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente con una dosis oral de 12 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20221237106
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado 20221237106

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado actualizar la información farmacológica incluyendo los siguientes textos:

En contraindicaciones incluir:

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

En precauciones y advertencias incluir:

Poblaciones especiales, fertilidad, embarazo y lactancia, así como efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En reacciones adversas:

Actualizar la tabla 1.

- Agresión debe clasificarse en poco frecuentes y no en “No conocida” como aparece.
- Incluir pesadillas con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos psiquiátricos.
- Incluir mareo – frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Hiperactividad psicomotora – poco frecuente - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir Síntomas extrapiramidales - Muy raras - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Incluir temblor, somnolencia con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos del sistema nervioso.
- Completar dermatitis alérgica (diseminada) con frecuencia no conocida en el aparte de RAM asociadas a Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.
- Incluir incontinencia urinaria - frecuentes - en el aparte de RAM asociadas a Trastornos renales y urinarios.
- Caídas debe clasificarse en raras y no en “No conocida” como aparece.

Actualizar la información correspondiente a “Irritación cutánea”.

Actualizar el ítem de interacciones.

Adicionalmente, en relación con el estudio de bioequivalencia el interesado debe:

Estudio *in vivo* C_30170_P1_14:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Allegar 20% de los cromatogramas para cada uno de los parámetros de la validación bioanalítica de cuantificación de Rivastigmina los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
2. Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, del reporte bioanalítico (20% del total) de los voluntarios los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
3. Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas al estudio o actas de las monitorias realizadas, donde se evidencie la documentación evaluada durante el desarrollo del estudio.
4. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*, así como detalle respecto al objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma emitido por la aseguradora.
5. Allegar el formato de consentimiento informado del estudio *in vivo*.
6. Dado que el interesado indica que el producto se encuentra comercializado en Alemania, adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria alemana para el producto test.
7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica, analítica y estadística.
8. Indicar el tamaño (cantidad en unidades) del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
9. Allegar carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores de acuerdo a lo indicado en el numeral 6.1.1. de la Resolución 1124 del 2016.

Estudio *in vivo* C_30170_P1_16:

1. Allegar 20% de los cromatogramas para cada uno de los parámetros de la validación bioanalítica de Rivastigmina los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
2. Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, del reporte bioanalítico (20% del total) de los voluntarios los cuales deben contener información que permita trazabilidad.
3. Para el estudio de irritación aclarar si se realizó el estudio frente a controles positivos y justificar porque se realizó durante únicamente 5 días consecutivos, teniendo en cuenta que en guías internacionales se recomienda realizarlo en mínimo 21 días.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas al estudio o actas de las monitorias realizadas, donde se evidencie la documentación evaluada durante el desarrollo del estudio.
5. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*, así como detalle respecto al objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma emitido por la aseguradora.
6. Allegar el formato de consentimiento informado del estudio *in vivo*.
7. Allegar carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado, firmada por el comité de ética del estudio *in vivo*.
8. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica, analítica y estadística.
9. Indicar el tamaño (cantidad en unidades) del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.

3.1.6.6 TEPADINA 400 MG POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20241687
Radicado : 20221259478
Fecha : 13/12/2022
Interesado : STENDHAL COLOMBIA S.A.S.

Composición:

400 mg de Tiotepa para diluir en 400 mL de solución salina. Concentración post dilución 1 mg/mL.

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución para infusión.

Indicaciones:

- Neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfocítica aguda, mielo fibrosis, mieloma múltiple, linfoma y leucemia linfocítica crónica);
- Enfermedad hematológica no maligna (eg talasemia);
- Tumores sólidos (cáncer de mama, cáncer de ovario, SNC y tumores cerebrales, etc.)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Tiotepa.
- Embarazo y Lactancia.
- Uso concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterias.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

La consecuencia del tratamiento con Tiotepa a la dosis y horario recomendados es la mielosupresión profunda, que ocurre en todos los pacientes. Pueden desarrollarse granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de estas. Se pueden presentar problemas de hígado o riñón, problemas de corazón o de pulmones, convulsiones/crisis epilépticas o se han tenido en el pasado (si se ha tratado con fenitoína o fosfenitoína).

Puesto que TEPADINA® destruye las células de médula ósea responsables de producir células sanguíneas, tendrán que hacerse análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para verificar recuentos celulares.

Para la prevención y el tratamiento de infecciones, se suministrarán antiinfecciosos. TEPADINA® puede causar otro tipo de cáncer en el futuro.

Reacciones adversas

Algunos efectos secundarios más graves del tratamiento con TEPADINA® o del procedimiento del trasplante son:

- Descenso de los recuentos de células sanguíneas circulantes (efecto esperado del medicamento como preparación para su trasplante)
- Infección
- Problemas hepáticos, como oclusión de una vena hepática
- Ataque del injerto contra el organismo (enfermedad de injerto contra huésped)
- Complicaciones respiratorias

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- una mayor predisposición a las infecciones
- inflamación generalizada (septicemia)
- disminución del recuento de leucocitos, plaquetas y eritrocitos (anemia)
- ataque de las células trasplantadas contra su organismo (enfermedad del injerto contra el huésped)
- mareo, cefalea, visión borrosa
- temblores incontrolados del cuerpo (convulsiones)
- sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento (parestesia)
- pérdida parcial de la movilidad
- parada cardíaca
- náuseas, vómitos, diarrea
- inflamación de la mucosa oral (mucositis)
- irritación de estómago, esófago, intestino
- inflamación del colon
- anorexia, pérdida del apetito
- elevación de la glucosa en sangre
- exantema, prurito, descamación
- alteración del color de la piel (no debe confundirse con ictericia - ver más adelante)
- enrojecimiento de la piel (eritema)

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- caída del cabello
- dolor de espalda y abdominal, dolor
- dolor muscular y articular
- actividad eléctrica anómala en el corazón (arritmia)
- inflamación del tejido pulmonar
- aumento de tamaño del hígado
- función alterada de algunos órganos
- oclusión de una vena hepática (enfermedad veno-oclusiva, EVO)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- deterioro de la audición
- oclusión linfática
- presión arterial alta
- aumento del tamaño del hígado, elevación de enzimas renales y digestivas
- valores anormales de electrolitos en sangre
- aumento de peso
- fiebre, debilidad general, escalofríos
- hemorragia (sangrado)
- hemorragia nasal
- hinchazón general debido a retención de líquidos (edema)
- dolor o inflamación en el punto de inyección
- infección del ojo (conjuntivitis)
- disminución del recuento de espermatozoides
- sangrado vaginal
- ausencia de períodos menstruales (amenorrea)
- pérdida de memoria
- retraso en el aumento de peso y talla
- problemas de vejiga
- producción insuficiente de testosterona
- producción insuficiente de hormonas tiroideas
- escasa actividad de la hipófisis
- estado de confusión

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ansiedad, confusión
- dilatación anormal de una de las arterias en el cerebro (aneurisma intracraneal)
- elevación de la creatinina
- reacciones alérgicas
- oclusión de un vaso sanguíneo (embolia)
- alteración del ritmo cardíaco
- insuficiencia cardíaca
- incapacidad cardiovascular
- deficiencia de oxígeno
- acumulación de líquidos en los pulmones (edema pulmonar)
- hemorragia pulmonar
- parada respiratoria

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- sangre en la orina (hematuria) e insuficiencia renal moderada
- inflamación de la vejiga urinaria
- molestias al orinar y disminución de la producción de orina (disuria y oliguria)
- aumento de la cantidad de componentes de nitrógeno en sangre (elevación del BUN)
- cataratas
- insuficiencia hepática
- hemorragia cerebral
- tos
- estreñimiento y molestias gástricas
- obstrucción intestinal
- perforación de estómago
- cambios del tono muscular
- falta general de coordinación de los movimientos musculares
- hematomas asociados a un bajo recuento de plaquetas
- síntomas menopáusicos
- cáncer (segundas neoplasias principales)
- alteración de la función cerebral
- infertilidad masculina y femenina

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación y descamación de la piel (psoriasis eritrodérmica)
- delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación
- úlcera gastrointestinal
- inflamación del tejido muscular cardíaco (miocarditis)
- enfermedad cardíaca anormal (miocardiopatía)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- aumento de la presión sanguínea en las arterias (vasos sanguíneos) de los pulmones (hipertensión arterial pulmonar)
- daño cutáneo grave (p. ej., lesiones graves, bullas, etc.) que puede afectar a la superficie corporal completa, lo que puede resultar incluso mortal
- daño en un componente del cerebro (la llamada materia blanca) que puede ser incluso potencialmente mortal (leucoencefalopatía).

Interacciones

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

TEPADINA® se administra en distintas dosis y en combinación con otros medicamentos quimioterápicos a pacientes que van a recibir un trasplante convencional de células madre hematopoyéticas (TCMH) por presentar enfermedades hematológicas o tumores sólidos. La posología recomendada de TEPADINA® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

En caso necesario, el ajuste de la dosis de TEPADINA® se efectuará de acuerdo con la aplicación específica.

Si la dosis calculada necesaria es superior a 400 mg, pero inferior a un múltiplo de dicha cantidad, el usuario deberá añadir los mg requeridos de viales de TEPADINA® por medio de un puerto exclusivo puerto luer) de TEPADINA® 400 mg. (paso 5 de las instrucciones de uso en el prospecto).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la dosis calculada necesaria es inferior a 400 mg, el usuario deberá retirar los mg excedentes de 1 mg/ml de solución reconstituida o colocar una bomba de perfusión con la cantidad de producto médico que se deba administrar en ml. Administración intravenosa: Tiotepa debe ser administrado por vía intravenosa en una infusión rápida en dosis de 0.3 -0.4 mg / kg. Las dosis deben ser dadas a intervalos de 1 a 4 semanas.

También se puede administrar en infusión continua en 2 a 4 horas por catéter central. Rango de dosis desde 3,38 a 14 mg/kg/día, con dosis total acumulada entre 5 y 42 mg/kg. Ver <informe de Experto/Resumen de las características del producto. Formula En cuanto a la dosis de Tiotepa indicada se expresa en mg/m². Para uniformar las dosis y evaluar mejor la eficacia y la tolerabilidad del producto, se adopta un método de conversión. La fórmula más utilizada para convertir una dosis de fármaco expresada en Kg de peso a superficie corporal (m²) es la fórmula de Mosteller (Mosteller RD., 1987): pero se utiliza la formula simplificada cuando no se informa la altura de los pacientes:

$\text{mg/m}^2 = k_{\text{conv}} \times \text{mg} / \text{kg}$

donde k_{conv} es de 25 para niños y 37 para adultos (30 cuando se desconoce).

Condición de venta: Venta con formula médica, Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto V1 de noviembre-22 allegado mediante radicado No. 20221259478
- Información para Prescribir V1 de noviembre-22 allegado mediante radicado No. 20221259478

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de la nueva concentración para el principio activo tiotepa para las indicaciones *“Neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfóide aguda, mielo fibrosis, mieloma múltiple, linfoma y leucemia linfocítica crónica); Enfermedad hematológica no maligna (eg talasemia); Tumores sólidos (cáncer de mama, cáncer de ovario, SNC y tumores cerebrales, etc.)”*; la Sala recuerda al interesado que las indicaciones aprobadas para el principio activo tiotepa, Acta 09 de 2022 numeral 3.1.3.1., son:

Tiotepa está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos: -Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.

-Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar debidamente diligenciado el Formato ASS-FSA- FM080 toda vez que no es clara la información farmacológica, dado que difiere de lo descrito en el resumen de experto, inserto y la información para prescribir (IPP);

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asimismo allegar inserto y la información para prescribir, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

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

3.1.6.7 DURIVAST® 9.5 MG/24H DOS VECES POR SEMANA

Expediente : 20242182
Radicado : 20221264836
Fecha : 16/12/2022
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada parche transdérmico de 21,6 cm² contiene rivastigmina 51.84 mg, con tasa de liberación 9,5 mg / 24 h

Forma farmacéutica: Parche Transdérmico

Indicaciones:

- Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.
- Tratamiento de la demencia de Alzheimer grave.
- Tratamiento de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Niños.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto ocasionadas por el parche de rivastigmina.

Precauciones y Advertencias

Los parches transdérmicos DURIVAST® son parches para varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con la dosis, particularmente con cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento por más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 4,6 mg/24 h.

Uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación que generan sobredosis

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso inadecuado del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han ocasionado reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez llevaron a la muerte. La mayoría de los casos de uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación consisten en no retirar el parche viejo al colocar uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores instrucciones importantes para la administración del parche transdérmico de rivastigmina.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea están relacionados con la dosis y podrían ocurrir al iniciar el tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación debido a vómito o diarrea prolongados se pueden manejar con fluidos intravenosos y reduciendo o interrumpiendo la dosis si se identifican y tratan rápidamente. La deshidratación puede llevar a desenlaces graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

Bradicardia

Rivastigmina podría ocasionar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o uso concomitante con medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes.

Otras reacciones adversas

Se debe tener precaución al prescribir los parches transdérmicos DURIVAST® a:

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o defectos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular).
- Pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes con predisposición a estas condiciones, ya que rivastigmina podría aumentar las secreciones gástricas.
- Pacientes con predisposición a la obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos podrían inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

El parche de rivastigmina podría producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, por lo general, de intensidad leve o moderada. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores al respecto.

Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina podría ocasionar dermatitis alérgica por contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica por contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del área del parche, si se observa una reacción local más intensa (por

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto por el parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina, se deben cambiar a rivastigmina oral sólo después de obtener un resultado negativo en las pruebas de alergia y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por la exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Se han recibido reportes raros poscomercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina podría exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos DURIVAST®. Lavar las manos con agua y jabón después de retirar el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuagarlos inmediatamente con abundante agua y buscar atención médica si los síntomas no desaparecen.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación) son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, incluidas náuseas y vómito.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se listan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente ($\geq 1/10$); 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 desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24 a 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y comparador activo, y las obtenidas de los datos postcomercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia, disminución del apetito
	Poco frecuente	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
	Poco frecuente	Agresión
	Frecuencia desconocida	Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, síncope, mareo
	Poco frecuente	Agitación psicomotora
	Muy rara	Síntomas extrapiramidales
	Frecuencia desconocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Bradicardia
	Frecuencia desconocida	Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal
Trastornos vasculares	Frecuencia desconocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Úlcera gástrica
	Frecuencia desconocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia desconocida	Hepatitis, niveles elevados en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea
	Frecuencia desconocida	Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (por ejemplo, eritema, prurito, edema, dermatitis, e irritación en el lugar de la aplicación), estados de astenia (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso.
	Rara	Caídas

Las siguientes reacciones adversas se han observado únicamente con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómito grave asociados con rotura de esófago (frecuencia desconocida).

Irritación de la piel

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en el que se aplicaron múltiples parches (durante un período de 11 días) a 58 participantes hombres sanos de entre 18 y 50 años de edad, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación se calificaron con una puntuación de 1 ("eritema mínimo, apenas perceptible") y de 2 ("eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima") de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 ("eritema y pápulas"). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de la aplicación poco después de retirar el último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de la aplicación fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación llevó a la interrupción del medicamento ni requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de la aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de retirar el parche.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En otro ensayo clínico de adherencia e irritación de la piel en el que se aplicó un único parche en una población de participantes de edad avanzada (48 participantes con edades entre los 55 y los 90 años), la mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación fueron de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de la aplicación mostraron mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de retirar el parche.

En 6 participantes (12,50%) se observó una reacción vesicular (una puntuación de 6 según la clasificación sugerida por la guía de la EMA [EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1] y una puntuación de 5 según el documento de Preguntas y Respuestas [publicado en junio de 2018]) después de retirar el parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un período corto después de retirar el parche (entre pocas horas y pocos días).

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con los parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina podría exagerar los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar los agentes anestésicos. Si es necesario, se pueden considerar posibles ajustes de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos aditivos, no se debe administrar rivastigmina concomitantemente con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han reportado efectos aditivos que conllevan a bradicardia (que podría ocasionar síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido atenolol) y rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares estén asociados con el riesgo más alto, pero también se han recibido reportes en pacientes que utilizan otros tipos de betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes y también con otros medicamentos que producen bradicardia (por ejemplo, medicamentos antiarrítmicos clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos cardíacos, pilocarpina).

Debido a que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, se debe observar con precaución la combinación de rivastigmina con medicamentos que inducen torsade de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y también podría requerirse monitorización clínica (ECG).

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rivastigmina oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios realizados en voluntarios sanos. El aumento en el tiempo de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina oral. No se observaron efectos indeseables sobre la conducción cardíaca después de la administración concomitante de digoxina y rivastigmina oral.

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos de prescripción habitual, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, y antihistamínicos, no se asoció con alteraciones en la cinética de la rivastigmina o con aumento en el riesgo de efectos indeseables clínicamente significativos.

Teniendo en cuenta su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina podría inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Poblaciones Especiales

- Población pediátrica: el uso de rivastigmina en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: se debe tener especial precaución al ajustar la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Dichos pacientes podrían experimentar más reacciones adversas y existe mayor probabilidad de que deba interrumpirse el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: debido a un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir de manera estricta las recomendaciones de ajuste de la dosis teniendo en cuenta la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis en estos pacientes.
- Insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

En animales gestantes, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en seres humanos. No se encuentran disponibles datos clínicos sobre exposición en mujeres embarazadas. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó aumento en el tiempo de gestación. No se debe utilizar rivastigmina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En animales, rivastigmina se distribuye en la leche materna. En seres humanos, se desconoce si rivastigmina se distribuye en la leche materna; por lo tanto, las pacientes bajo tratamiento con rivastigmina no deben amamantar.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de rivastigmina sobre la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Transdérmica

Dosificación y grupo etario

Posología y administración

Los parches transdérmicos DURIVAST® se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (ver también Método de Administración). El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con las directrices vigentes. Al igual que en cualquier otro tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que administre y controle el tratamiento de manera regular.

Posología

Parches transdérmicos	Tasa de liberación in vivo de rivastigmina en 24 h
DURIVAST® 4,6 mg/24 h	4,6 mg
PURIVAST® 9,5 mg/24 h	9,5 mg

Dosis inicial

El tratamiento debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

Dosis de mantenimiento

Después de mínimo cuatro semanas de tratamiento y si el médico tratante considera que el paciente lo tolerará bien, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis diaria efectiva recomendada y con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Aumento de la dosis

La dosis de 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva recomendada con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de rivastigmina. También se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de un efecto terapéutico con la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que dichas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con el parche

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

transdérmico se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido por más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis de 4,6 mg/24 h.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Con base en la exposición comparable entre las formas farmacéuticas oral y transdérmica de rivastigmina, los pacientes bajo tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral se pueden cambiar a los parches transdérmicos DURIVAST®, como se indica a continuación:

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 3 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 6 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral estable y bien tolerada de rivastigmina de 9 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no es estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 12 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Después de cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, siempre y cuando se hayan tolerado bien durante mínimo cuatro semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico el día después de la última dosis oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221264836
- Información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221264836

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

3.1.6.8 ERLEADA® TABLETAS RECUBIERTAS 240 MG

Expediente : 20254463
Radicado : 20231121614
Fecha : 09/05/2023
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 240 mg de apalutamida

Indicaciones:

ERLEADA® es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

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

Contraindicaciones:

ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver sección EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Caídas y fracturas

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado de pacientes con nmCRPC, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evalúe a los pacientes por fracturas y riesgo de caídas. En TITAN, un estudio aleatorizado de pacientes con mCSPC, ocurrieron fracturas no patológicas en el 6% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Enfermedad cardíaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se presentó enfermedad cardíaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo eventos que conllevaron a la muerte en pacientes tratados con ERLEADA®. Monitoree los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica y de los trastornos cerebrovasculares isquémicos. Optimice el manejo de los factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado, ocurrió enfermedad cardíaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado, TITAN, ocurrió enfermedad cardíaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0.5%) tratados con ERLEADA® y 2 pacientes (0.2%) tratados con placebo murieron por enfermedad cardíaca isquémica.

En el estudio SPARTAN, con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo, se presentaron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En el estudio TITAN, los trastornos cerebrovasculares isquémicos se presentaron en una proporción similar de pacientes en el grupo con ERLEADA® (1.5%) y en el grupo con placebo (1.5%). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0.2%) tratados con ERLEADA® y ningún paciente tratado con placebo murieron por un trastorno cerebrovascular isquémico.

Los pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los seis meses de la aleatorización fueron excluidos de los estudios SPARTAN y TITAN.

Convulsiones

Discontinuar permanentemente ERLEADA® en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con ERLEADA® y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedentes de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de ERLEADA® a pacientes que experimentaron una convulsión.

Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés)

Son raros los casos reportados posteriores a la comercialización de SCAR (incluyendo reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés] y Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica [SSJ/NET], que pueden poner en peligro la vida o provocar la muerte, con inhibidores de los receptores de andrógenos, incluyendo ERLEADA®. No se reportó SCAR en los ensayos clínicos de TITAN y SPARTAN. Discontinuar ERLEADA® de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de SCAR (ver sección Reacciones adversas – Datos posteriores a la comercialización).

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de ERLEADA® durante el embarazo.

Anticoncepción

ERLEADA® puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA® (ver sección EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo).

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

Fertilidad

Basado en estudios en animales, ERLEADA® puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver sección INFORMACIÓN NO CLÍNICA).

Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de ERLEADA® en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que ERLEADA® afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA® y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en el grupo de ERLEADA® fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con ERLEADA® y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó ERLEADA® debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia $\geq 2\%$ en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=524		Placebo N=527	
Reacción adversa	Categoría de frecuencia ^a	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración					
Fatiga ^c	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia ^c	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea ^b	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Trastornos cerebrovasculares isquémicos ^d	Frecuente	1.5	0.6	1.5	0.2
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
Trastornos cardíacos					
Cardiopatía isquémica ^d	Frecuente	4.4	2.3*	1.5	0.6*
Trastornos vasculares					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0
Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
Trastornos endocrinos					
Hipotiroidismo ^f	Frecuente	6.5	0	1.1	0

a La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.

b. Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

c. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

d. Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo,

arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, troponina incrementada, isquemia de miocardio.

e. Incluye grados 3-5

f. Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodotironina.

g. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular

isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral.

En el análisis final del estudio con una mediana de duración del tratamiento de 39 meses, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ($\geq 2\%$) en el grupo de ERLEADA® fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. En el momento del análisis, el 23.6% de los sujetos todavía estaba con ERLEADA®.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a ERLEADA® en SPARTAN

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=803		Placebo N=398	
Reacción Adversa	Categoría de frecuencia ^a	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga ^a	Muy frecuente	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia ^a	Muy frecuente	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea ^b	Muy frecuente	24.7	5.2	6	0.3
Prurito ^a	Frecuente	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Trastornos cerebrovasculares isquémicos ^c	Frecuente	4.0	1.6	1.0	0.8
Convulsión	Poco frecuente	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento					
Caída ^a	Muy frecuente	15.6	1.7	9.0	0.8
Fractura ^c	Muy frecuente	11.7	2.7	6.5	0.8
Investigaciones					
Disminución de peso ^e	Muy frecuente	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos					
Hipotiroidismo ^d	Frecuente	8.1	0	2.0	0

a. La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.

b. Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

c. Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartílago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.

d. Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

e. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

f. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral. La adición de

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas se basó en los datos del análisis final con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo.

Erupción cutánea

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, la erupción cutánea asociado con ERLEADA® se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de ERLEADA® (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en estudios clínicos.

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con ERLEADA® y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14% (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir ERLEADA®. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con ERLEADA® en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de ERLEADA® y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis (ver sección INTERACCIONES - Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos).

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ (≥ 0.01 y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo informes aislados ($< 0.01\%$)
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basado en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con Apalutamida

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia calculada de tasas de reportes espontáneos ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial ^a	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos ^{a,b}	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ^b	Rara

- La reacción adversa no fue identificada de los ensayos clínicos y se desconocía la frecuencia. La frecuencia se calcula mediante la "Regla de 3".
- Ver sección Advertencias y Precauciones
- Las tasas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización se basan en la exposición estimada de persona-años de tratamiento

Sobredosis

Se desconoce antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. No se observaron toxicidades por limitación de la dosis a 480 mg diarios (el doble de la dosis diaria recomendada).

Es aconsejable contactar a un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, interrumpir ERLEADA®, tome medidas generales de soporte hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

Interacciones

Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{máx}$ de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la C_{max} en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{max} en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la C_{max} en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{max} en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de

protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, ERLEADA® es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). ERLEADA® no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con ERLEADA®.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia.

Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C_{máx}. (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

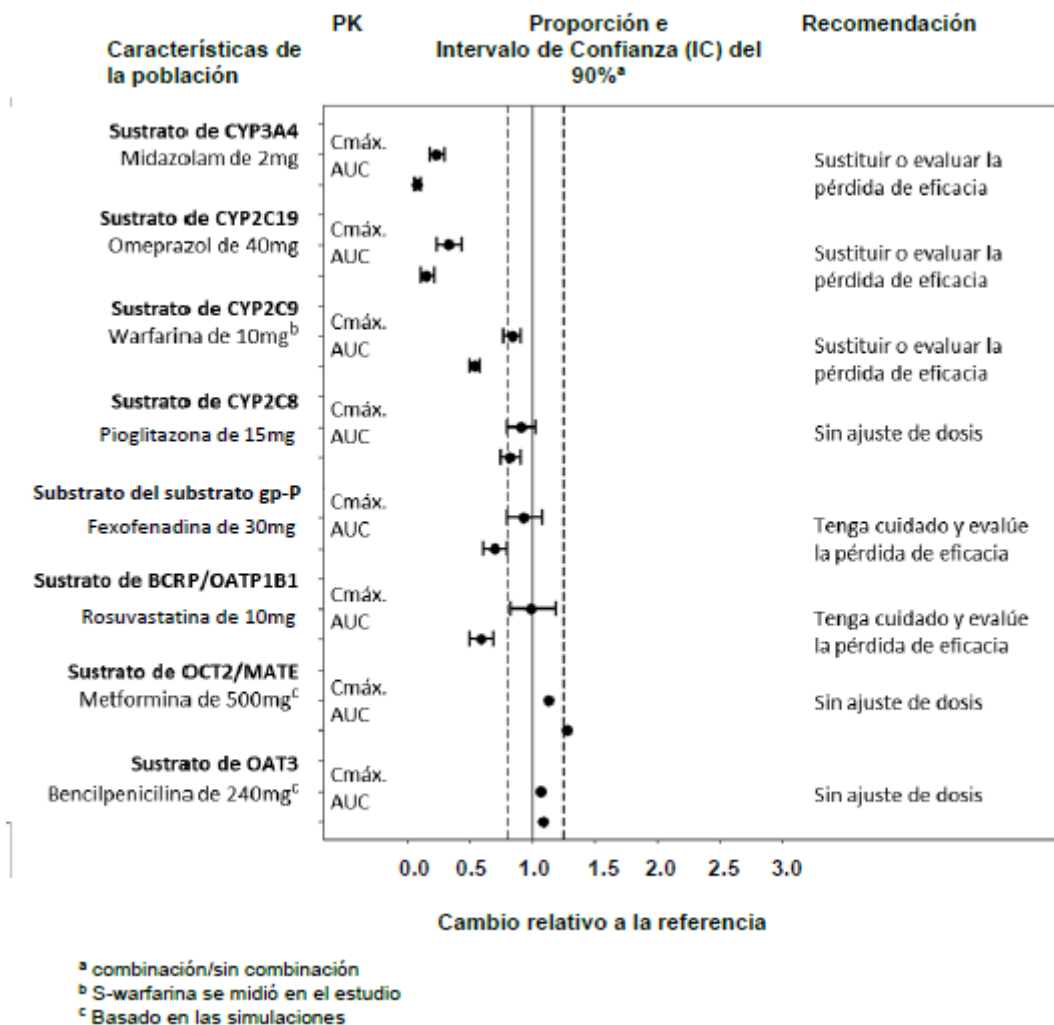
Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)

En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co-administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Figura 1: Efectos de ERLEADA® sobre otros medicamentos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Poblaciones Especiales

Pediatría

La seguridad y la efectividad de ERLEADA® en niños no han sido evaluadas.

Ancianos (65 años y mayores)

De los 1327 sujetos que recibieron ERLEADA® en estudios clínicos, el 19% de los sujetos tenían menos de 65 años, 41% de los sujetos tenía 65 años a 74 años y el 40% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

Acta No. 13 de 2023 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha realizado un estudio dedicado a la insuficiencia renal para ERLEADA®. Basado en el análisis farmacocinético poblacional usando datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) y sujetos sanos, no se observó diferencia significativa en la exposición sistémica en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada preexistente (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 mL/min/1.73 m²) en comparación con los sujetos con función renal normal basal (TFGe $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (TFGe $\leq$ 29 mL/min/1.73 m²) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Un estudio dedicado a la insuficiencia hepática comparó la exposición sistémica de apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B, respectivamente) frente a sujetos sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida fue similar en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

La dosis recomendada de ERLEADA® es 240 mg (cuatro tabletas recubiertas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas recubiertas enteras. ERLEADA® se puede tomar con o sin alimentos.

Administración

ERLEADA® se debe administrar por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Ingerir las tabletas enteras.

Métodos alternativos de administración

Dispersar las tabletas de 240 mg en agua y administrar con bebidas no gaseosas o alimentos blandos

Para los pacientes que no pueden ingerir la tableta entera, la dosis recomendada de una tableta de ERLEADA® 240 mg se puede dispersar en agua sin gas y luego mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible de la siguiente manera:

1. Colocar la tableta entera de ERLEADA® 240 mg en una taza. No triturar ni partir la tableta.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Agregar aproximadamente 2 cucharaditas (10 ml) de agua sin gas para asegurarse de que la tableta esté completamente en el agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que la tableta se rompa y se extienda, luego revolver la mezcla.
4. Agregar 6 cucharaditas o 2 cucharadas (30 ml) de una de las siguientes bebidas no gaseosas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible y revuelva la mezcla.
5. Ingerir la mezcla inmediatamente.
6. Enjuagar la taza con suficiente agua para asegurarse de tomar toda la dosis y beberla inmediatamente.

No guarde la mezcla de medicamento/alimento para su uso posterior (ver sección Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas).

Administrar la tableta de 240 mg a través de un tubo de alimentación

La tableta de ERLEADA® 240 mg se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica (sonda NG) de 8 French o mayor de la siguiente manera:

1. Colocar una tableta de 240 mg en el cilindro de la jeringa (use al menos una jeringa de 20 ml) y extraer 10 ml de agua sin gas en la jeringa.
2. Esperar 10 minutos y luego agitar vigorosamente para dispersar completamente el contenido.
3. Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación NG.
4. Vuelva a llenar la jeringa con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos de la tableta en la jeringa o la sonda de alimentación.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad $\geq$ Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a $\leq$ Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas recubiertas adicionales para compensar la dosis omitida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto CCDS 24 de octubre 2022 allegado mediante radicado No. 20231121614
- Información para Prescribir Versión CCDS 24 de octubre 2022 allegado mediante radicado No. 20231121614

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

1. Indicar cuál es la validación bioanalítica que corresponde a la técnica utilizada para la cuantificación, toda vez que se evidencia que:
 - Allegan dos validaciones analíticas (incluidas las enmiendas) con diferentes códigos: BA10959 y BA10609, ambas desarrolladas por el centro PRA Health Sciences.
 - La validación bioanalítica identificada con código BA10959, se desarrolló por los centros Laboratories PRA Health Sciences e ICON Bioanalytical, ambas con resultados diferentes.

Tenga en cuenta no allegar información que no aporta valor técnico científico con el estudio presentado. La información allegada debe ser clara, completa y organizada.

2. Allegar los siguientes parámetros de la validación identificada con código BA10959: Precisión inter-ensayo e intraensayo, Exactitud inter-ensayo e intraensayo, Integridad de la dilución, Estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestrador a la temperatura del inyector o automuestreador.
3. Allegar parámetro de Integridad de dilución de la validación analítica identificada con código BA10609.
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares internos, utilizados en las validaciones y sus enmiendas.
5. Allegar los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de cada formulación para cada sujeto tanto para la Parte 1 como la Parte 2 del estudio.
6. Allegar Procedimiento Operativo Estándar para el almacenamiento y transporte de las muestras, teniendo en cuenta que la parte clínica del estudio se realizó en el centro Celerion, Inc (Estados Unidos) y la parte bioanalítica en ICON Bioanalytical Laboratories (Países Bajos/Holanda). Asimismo, allegar datos de las condiciones ambientales arrojados del dispositivo registrador de temperatura durante el trayecto.
7. Allegar los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio realizadas a los participantes antes, durante y después del estudio.
8. Aclarar si el centro responsable de la etapa estadística es Tata Consultancy Services (India), toda vez que se menciona en el formato allegado, sin embargo, no

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se evidenció la participación de este centro en el desarrollo del estudio 56021927PCR1028.

9. Indicar cuáles son los investigadores responsables de la etapa analítica y estadística del estudio y allegar las respectivas hojas de vida.
10. Allegar el protocolo y el reporte del estudio clínico No. 56021927PCR1028 firmado por patrocinador e investigadores.
11. Allegar carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado con las firmas, fecha de la reunión y nombres de los participantes del comité de ética.
12. Allegar el formato de consentimiento informado del estudio *in vivo*.
13. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio *in vivo* del producto ERLEADA® Apalutamida 240 mg tabletas recubiertas e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial.

“(…) Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”. (Numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
14. Aclarar si existió enmascaramiento en la etapa de aleatorización de los productos a administrar a los sujetos para la parte 1 y parte 2 del estudio como medida para eliminar sesgos. (Numeral 7.1, Diseño de los estudios farmacocinéticos, Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
15. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *In vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa clínica (Celerion Inc), analítica (ICON Bioanalytical Laboratories) y estadística (Tata Consultancy Services).
16. Allegar soporte que demuestre que el centro PRA Health Sciences se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 para la etapa analítica, teniendo en cuenta que desarrolló las validaciones identificadas con código BA10959 y BA10609.
17. Aclarar la relación comercial entre el centro ICON Bioanalytical Laboratories y PRA Health Sciences.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

18. Allegar el certificado de análisis del producto ERLEADA® Apalutamida 240 mg tabletas recubiertas, indicando la fecha de fabricación y fecha de vencimiento.
19. Adjuntar copia de la póliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio *in vivo*.
20. Allegar “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” identificado con código ASS-RSA-FM079, diligenciado de manera adecuada ya que se evidenció que algunos folios señalados corresponden a información del estudio 56021927PCR1027 y no al estudio 56021927PCR1028.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 TEICOSTON® 200 mg

Expediente : 20143152
Radicado : 20181065695
Fecha : 06/04/2018
Interesado : BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S / EL GRUPO DE APOYO A LAS
SALA ESPECIALIZADA DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición:
Cada vial contiene 200 mg de Teicoplanina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología de TEICOPLANINA 200 mg vial.

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

Indicación:

- Infecciones producidas por Staphylococos y Clostridium difficile.

Posología y modo de uso

Instrucciones para la preparación de la inyección: Añada lentamente toda solución diluyente de la ampolla en el vial y bájelo lentamente entre las manos hasta que el polvo esté completamente disuelto, tomando el cuidado de evitar la formación de espuma.

Es importante asegurar que todo el polvo esté disuelto, aunque esté cerca de la tapa.

La agitación de la solución puede causar la formación de espuma, la cual hace difícil recuperar el volumen deseado. Sin embargo, si todo el polvo está completamente disuelto,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la espuma no altera la concentración de la solución. Si la solución es espumosa, el vial debe permanecer en reposo durante unos 15 minutos.

Retire la solución lentamente del vial, tratando de recuperar la mayor parte de la solución colocando la aguja en la parte central de la tapa de goma.

Es importante que la solución esté correctamente preparada y cuidadosamente colocada en la jeringa, pues de lo contrario, puede llevar a la administración de una dosis menor a la dosis total. La solución final es isotónica y tiene un pH de 7,2 a 7,8.

Las soluciones reconstituidas se pueden inyectar directamente o diluir con los siguientes diluyentes: cloruro de sodio para inyección a 0,9%, Ringer, Ringer Lactato (Solución de Hartmann), dextrosa 5%, glucosa 10%. Como buena práctica farmacéutica, se recomienda que las soluciones se administren inmediatamente después de la preparación. Incompatibilidades: Las soluciones de teicoplanina y aminoglicosidos son incompatibles cuando se mezclan directamente y no se deben mezclar antes de la inyección.

Modo de administración: TEICOSTON® puede administrarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). La administración IV puede realizarse directamente por inyección (3 - 5 minutos) o a través de infusión (30 minutos). La dosis diaria es generalmente única, sin embargo, en infecciones graves, se recomienda una dosis de carga a intervalos de 12 horas para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de los pacientes con infecciones causadas por microorganismos sensibles al antibiótico presentan respuesta terapéutica dentro de las primeras 48-72 horas. La duración total del tratamiento se determina por el tipo y la gravedad de la infección y la respuesta clínica del paciente. En la endocarditis y la osteomielitis, se recomienda el tratamiento durante 3 semanas o más. Sólo el método de administración de infusión IV puede ser utilizado en los recién nacidos. La gravedad de la enfermedad y el lugar de la infección deben ser considerados en la determinación de las dosis de teicoplanina.

Posología:

Adultos:

- Para infecciones por Gram-positivos en general:
 - Dosis de carga: 3 dosis de 400 mg IV cada 12 horas;
 - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día.
- En casos de septicemia, infecciones osteo-articulares, endocarditis, neumonías graves y otras infecciones graves causadas por organismos Gram-positivos en general:
 - Dosis de ataque: 400 mg cada 12 horas vía IV para las 3 primeras dosis pudiendo extenderse por hasta 4 días (8 dosis iniciales), dependiendo de la gravedad de la infección
 - Dosis de mantenimiento: 400 mg IV o IM una vez al día;

La dosis estándar de 400 mg corresponde a aproximadamente 6 mg / kg. En pacientes con más de 85 kg, se debe utilizar la dosis de 6 mg / kg. Pueden ser necesarias dosis mayores

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en algunas situaciones clínicas.

En algunas situaciones, tales como en pacientes con quemaduras graves infectadas o endocarditis causada por *Staphylococcus aureus*, puede ser necesaria una dosis de mantenimiento de hasta 12 mg / kg por vía IV.

En el caso de endocarditis causada por *S.aureus*, se obtuvieron resultados satisfactorios cuando la Teicoplanina se administró junto con otros antibióticos. La eficacia de la monoterapia con Teicoplanina para esta indicación aún está siendo investigada.

Cuando las concentraciones séricas de TEICOSTON® se supervisan en infecciones graves, los niveles (inmediatamente antes de la dosis subsiguiente) deben ser equivalentes a 10 veces la CIM (concentración inhibitoria mínima) o al menos 10 mg / L, pudiendo ser de 15 a 20 mg / L dependiendo de la gravedad de la infección.

Terapia combinada: Cuando la infección requiere actividad bactericida máxima, se recomienda la combinación con un agente bactericida apropiado (por ejemplo, en endocarditis estafilocócica) o cuando las infecciones mixtas con patógenos Gram-negativos no pueden ser excluidas (por ejemplo, terapia empírica de fiebre en pacientes neutropénicos). Profilaxis de endocarditis por Gram positivos en cirugía dental y en pacientes con enfermedad valvular: una administración intravenosa de 400 mg (6 mg / kg) en el momento de la inducción anestésica.

Profilaxis de infecciones por Gram positivos en cirugía ortopédica y vascular: una dosis IV de 400 mg (o 6 mg / kg si > 85 kg) en el momento de la inducción anestésica. **Diarrea causada por *Clostridium difficile* asociada a antibióticos:** Después de la reconstitución del polvo del vial con la solución diluyente, la solución debe ser administrada como solución oral (la solución no tiene gusto). La dosis usual es de 200 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 a 14 días

La eficacia y seguridad de la administración de teicoplanina por las vías intratecal / intralumbar e intraventricular no se ha estudiado en estudios clínicos controlados. Sin embargo, se ha notificado caso de toxicidad, incluyendo convulsiones, con el uso intraventricular de teicoplanina. Por lo tanto, por seguridad y para garantizar la eficacia de este medicamento, la administración debe ser sólo por vía intravenosa o intramuscular.

Poblaciones especiales:

- **Ancianos:** Igual a la dosis de los adultos (si la función renal está gravemente comprometida, se deben seguir las instrucciones para pacientes con función renal comprometida).
- **Niños mayores de 2 meses de edad hasta 16 años:** Para las infecciones por Gram-positivos en general: la dosis recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las 3 primeras dosis (dosis de ataque); las dosis diarias subsecuentes deben ser de 6 mg / kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular (dosis de mantenimiento).
- **En infecciones graves por microorganismos grampositivos o en niños neutropénicos:** la dosis de ataque recomendada es de 10 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas para las

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3 primeras dosis; las dosis diarias subsiguientes de mantenimiento deben ser de 10 mg / kg en una sola inyección intravenosa o intramuscular.

- Recién nacidos menores de dos meses: se recomienda administrar una dosis única de ataque de 16 mg / kg por vía intravenosa el primer día; las dosis diarias de mantenimiento subsiguientes deben ser de 8 mg / kg por vía intravenosa. Se recomienda administrar las dosis por infusión intravenosa durante 30 minutos.

- Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la disminución de la dosis no es necesaria hasta el cuarto día de tratamiento, después de este período la dosis debe ajustarse para mantener una concentración sérica de al menos 10 mg / L. A partir del quinto día, se debe seguir el siguiente esquema:

- Insuficiencia renal moderada, con una depuración de creatinina de 40 a 60 mL / min, la dosis de mantenimiento debe disminuir a la mitad (utilizando la dosis habitual de mantenimiento cada dos días o la mitad de esta dosis una vez al día).

- En insuficiencia renal grave, con una depuración de creatinina inferior a 40 mL / min y en pacientes bajo hemodiálisis, la dosis de mantenimiento debe reducirse a un tercio de la habitual (utilizando esta dosis cada tres días o un tercio de la dosis una vez al año, día). La teicoplanina no es dializable.

- Diálisis peritoneal ambulatoria continua para peritonitis: después de una dosis única de ataque de 400 mg IV, se administran 20 mg / L por bolsa en la primera semana, 20 mg / L en bolsas alternadas en la segunda semana, y 20 mg / L en la bolsa que permanece durante la tercera semana.

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

**3.1.9.2 PREGABALINA 150 MG CAPSULAS
PREGABALINA CAPSULAS 300 MG
PREGABALINA 75 MG CAPSULAS**

Expediente : 20063794 / 20063792 / 20063796

Radicado : 20211197250 / 20221230564

20211197253 / 20221230263

20211197248 / 20221230994

Fecha : 04/11/2022

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.,

Composición:

- Cada capsula dura contiene pregabalina 150 mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 300 mg
- Cada capsula dura contiene pregabalina 75 mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp a la lactasa o síndrome de mala absorción de glucosa/galactosa, no deben tomar este medicamento. Algunos pacientes diabéticos que ganan peso en el tratamiento con pregabalina pueden necesitar ajustar sus medicamentos hipoglucemiantes. La pregabalina puede provocar mareo y somnolencia. Por lo tanto, a los pacientes se les aconseja no manejar, operar maquinaria compleja ni comprometerse en otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades. En algunos pacientes se han observado síntomas de supresión tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, sudoración y mareos. Existe el riesgo de ideas de autolesión o suicidio.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007670, 2022007671, 2022007615, emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEM numeral 3.1.9.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CO_PREGABALIN_CAP_75_150_300_mg_PIL_L Fecha de revisión 12 de octubre de 2022 CCDSV1 allegado mediante respuesta a auto
- Información para Prescribir CO_PREGABALIN_CAP_75_150_300_mg_PI_L Fecha de revisión 12 de octubre de 2022 CCDSV1 allegado mediante respuesta a auto

Nueva dosificación

El rango de dosificación es 150 a 600 mg al día administrados en dos o en tres dosis divididas.

Uso en pacientes con afección hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática.

Pacientes con deterioro renal

En vista de la dependencia de las reacciones adversas en la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida. Fundamente el ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal en la depuración de creatinina (Clcr), como se indica en la tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita una estimación de la Clcr en mL/min. La Clcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL), utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

$Clcr = [140 - \text{edad [años]}] \times \text{peso (Kgl)} \times 0.85 \text{ en los pacientes femeninos} \div 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$

Después, refiérase a la sección de Dosis y administración para determinar la dosis diaria total recomendada con base a la indicación para los pacientes con función renal normal ($Clcr \geq 60$ L/min). Posteriormente, refiérase a la tabla 1 para determinar la dosis renal ajustada correspondiente. Por ejemplo, un paciente que inicia la pregabalina por neuralgia postherpética con una función renal normal ($Clcr 60$ mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con deterioro de la función renal y una $Clcr$ de 50 mL/min recibiría una dosis diaria total de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.

Para los pacientes que se someten a hemodiálisis, ajuste la dosis diaria de pregabalina con base en la función renal. Además del ajuste de la dosis diaria, administre una dosis complementaria inmediatamente después de cada sesión de hemodiálisis de 4 horas (ver tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de la dosis de la pregabalina con base en la función renal

Depuración de creatinina ($Clcr$) /mL/min	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*				Régimen de dosis
>60	150	300	450	600	BID o TID
30-60	75	150	225	300	BID o TID
15-30	25-50	75	100-150	150	QDo BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
Dosis complementaria después de la hemodiálisis Imgt					
Pacientes en el régimen de 25 mg QD: tomar una dosis complementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes en el régimen de 25-50 mg QD: tomar una dosis complementaria de 50 mg o 75mg					
Pacientes en el régimen de 50-75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 75 mg o 100 mg					
Pacientes en el régimen de 75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 100 mg o 150 mg					

TID= tres dosis d1v1d1das; BID= dos dosis d1' v'1d' 1das; OD= una dosis diaria una

La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como se indica por régimen de dosis para proporcionar mg/dosis. La dosis complementaria es una sola dosis adicional.

Uso en niños adolescentes (12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y en adolescentes.

Uso en adultos mayores (de más de 65 años de edad)

Los pacientes adultos mayores quizá requieran reducción de la dosis de pregabalina a causa de disminución del funcionamiento renal.

Vía de administración: Oral.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones o advertencias

Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia y riesgo de suicidio.

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el período posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Depresión respiratoria

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los ancianos pueden tener mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 4).

Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución al prescribir pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC.

En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (razón de probabilidades ajustada

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

[ORa], 1,68 [IC del 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, ORa 2,51 [95% % CI 1,24 - 5,06]).

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes.

Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento. En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia.

Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo parálítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía

Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas Interacciones

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes que toman pregabalina y opiodes y/o otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2022, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nueva dosificación

El rango de dosificación es 150 a 600 mg al día administrados en dos o en tres dosis divididas.

Uso en pacientes con afección hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática.

Pacientes con deterioro renal

En vista de la dependencia de las reacciones adversas en la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, ajuste la dosis en los pacientes con la función renal reducida. Fundamente el ajuste de la dosis en los pacientes con deterioro renal en la depuración de creatinina (Clcr), como se indica en la tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita una estimación de la Clcr en mL/min. La Clcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL), utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{edad [años]}] \times \text{peso (Kgl)} \times 0.85 \text{ en los pacientes femeninos}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Después, refiérase a la sección de Dosis y administración para determinar la dosis diaria total recomendada con base a la indicación para los pacientes con función renal normal (Clcr $\geq$ 60 L/min). Posteriormente, refiérase a la tabla 1 para determinar la dosis renal ajustada correspondiente. Por ejemplo, un paciente que inicia la pregabalina por neuralgia postherpética con una función renal normal (Clcr 60 mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con deterioro de la función renal y una Clcr de 50 mL/min recibiría una dosis diaria total de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.

Para los pacientes que se someten a hemodiálisis, ajuste la dosis diaria de pregabalina con base en la función renal. Además del ajuste de la dosis diaria, administre una dosis complementaria inmediatamente después de cada sesión de hemodiálisis de 4 horas (ver tabla 1).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 1. Ajuste de la dosis de la pregabalina con base en la función renal

Depuración de creatinina (Clcr) /mL/min	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*				Régimen de dosis
>60	150	300	450	600	BID o TID
30-60	75	150	225	300	BID o TID
15-30	25-50	75	100-150	150	QDo BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
Dosis complementaria después de la hemodiálisis Imgt					
Pacientes en el régimen de 25 mg QD: tomar una dosis complementaria de 25 mg o 50mg					
Pacientes en el régimen de 25-50 mg QD: tomar una dosis complementaria de 50 mg o 75mg					
Pacientes en el régimen de 50-75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 75 mg o 100 mg					
Pacientes en el régimen de 75 mg QD: tomar una dosis complementaria de 100 mg o 150 mg					

TID= tres dosis d1v1d1das; BID= dos dosis d1' v'1d' 1das; QD= una dosis diaria una vez

La dosis diaria total (mg/día) debe dividirse como se indica por régimen de dosis para proporcionar mg/dosis. La dosis complementaria es una sola dosis adicional.

Uso en niños adolescentes (12 a 17 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pregabalina en pacientes pediátricos menores de 12 años y en adolescentes.

Uso en adultos mayores (de más de 65 años de edad)

Los pacientes adultos mayores quizá requieran reducción de la dosis de pregabalina a causa de disminución del funcionamiento renal.

Vía de administración: Oral.

Nuevas precauciones y advertencias

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. La pregabalina debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, tal como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. En el

momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

En estudios clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa, evento que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el período posterior a la comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Depresión respiratoria

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los ancianos pueden tener mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución al prescribir pregabalina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC.

En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solos (razón de probabilidades ajustada [ORa], 1,68 [IC del 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, ORa 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, ORa 2,51 [95% % CI 1,24 - 5,06]).

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

La aparición de síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina puede indicar drogodependencia. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes ancianos (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento. En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Riesgo de suicidio.

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con **medicamentos antiepilépticos** (MAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con **MAEs** (11 diferentes **MAEs**). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes **MAEs** en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes aleatorizados a alguno de los **MAEs** tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes aleatorizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las **MAEs** sobre el suicidio consumado. Las indicaciones para las cuales se prescriben **MAEs** comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo parálítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía

Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

El uso de Pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se ha demostrado que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas. Puede que la pregabalina atraviese la placenta humana.

Malformaciones congénitas graves

Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 mujeres embarazadas expuestas a pregabalina en el primer trimestre de embarazo mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves (MCG) entre la población pediátrica (viva o nacida muerta) expuesta a pregabalina en comparación con la población no expuesta (5,9 % frente a 4,1 %).

El riesgo de MCG entre la población pediátrica expuesta a pregabalina en el primer trimestre de embarazo fue ligeramente mayor en comparación con la población no expuesta (cociente de prevalencia ajustada e intervalo de confianza del 95 %: 1,14 [0,96-1,35]), y en comparación con la población expuesta a lamotrigina (1,29 [1,01-1,65]) o duloxetina (1,39 [1,07-1,82]).

Los análisis de malformaciones específicas mostraron un mayor riesgo de malformaciones del sistema nervioso, el ojo, las hendiduras bucofaciales, malformaciones urinarias y malformaciones genitales, pero las cifras eran pequeñas y los cálculos imprecisos.

Pregabalina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia

Pregabalina se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de pregabalina en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.

En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600 mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Nuevas Interacciones

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (< 2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas. En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los hipoglucemiantes orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el clearance de pregabalina.

La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam. En la experiencia post-comercialización, existen reportes de insuficiencia respiratoria, coma y muerte en pacientes que toman pregabalina y opiodes y/o otros medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central. La pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios ancianos. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

3.1.9.3 CEFTRIAXONA (ROCEFIN®) ®1G POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN

Expediente : 21382
Radicado : 20201258151 / 20221230061
Fecha : 02/11/2022
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A. / GRUPO APOYO SALAS ESPECIALIZADAS
COMISIÓN REVISORA

Composición:

Cada vial contiene 1 g de Ceftriaxona sódica equivalente a Ceftriaxona
Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles, localizadas en el tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, huesos y articulaciones, intraabdominales (gastrointestinales y biliares), septicemia y profilaxis quirúrgica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: ceftriaxona (Rocefin®) ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona.

Neonatos prematuros: ceftriaxona (Rocefin®) ® está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

Neonatos con hiperbilirrubinemia: los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios in vitro se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albumina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Neonatos y soluciones i.v. que contienen calcio: ceftriaxona (Rocefin®) ® está contraindicado en los neonatos (≤ 28 días) si necesitan o se supone que necesitarán. Tratamiento con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido ceftriaxona (Rocefin®) ® y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para ceftriaxona (Rocefin®) ® y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado ceftriaxona (Rocefin®) ® y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos.

Lidocaína: antes de la inyección i.m. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía i.v.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia como respuesta al auto No. 2022006616:

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información para el prescriptor CDS 7.0 Sep 2020

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Indicaciones generales

Dosis habitual

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis habitual es de 1-2 g de ceftriaxona (Rocefin®) una vez al día (cada 24 horas). En los casos graves o en infecciones por microorganismos moderadamente sensibles, la dosis puede aumentarse a 4 g una vez al día.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento varía según la evolución de la enfermedad. Como ocurre con los tratamientos antibióticos en general, la administración de ceftriaxona (Rocefin®) debe mantenerse durante un mínimo de 48-72 horas después de que el paciente ya no presente fiebre o se haya demostrado la erradicación bacteriana.

Politerapia

En condiciones experimentales se ha evidenciado un efecto sinérgico entre ceftriaxona (Rocefin®) y los aminoglucósidos frente a numerosas bacterias gramnegativas. Aunque no siempre se obtiene una mayor actividad con estas combinaciones, debe considerarse su idoneidad en las infecciones graves o potencialmente mortales por microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la incompatibilidad química entre ceftriaxona (Rocefin®) y los aminoglucósidos, deben administrarse por separado y en las dosis recomendadas. También se ha observado incompatibilidad química con la administración por vía i.v. de ampicilina, vancomicina y fluconazol.

Forma de administración

En general, las soluciones deben usarse inmediatamente después de prepararlas.

Su color oscila entre amarillo claro y ámbar, dependiendo de la concentración y del tiempo de conservación. La coloración de las soluciones carece de importancia en lo que respecta a la eficacia y la tolerabilidad del medicamento.

Inyección intramuscular

Para la inyección i.m., ceftriaxona (Rocefin®) se disuelve en una solución de clorhidrato de lidocaína al 1% (250 mg o 500 mg en 2 ml; 1 g en 3,5 ml) y se inyecta profundamente en un músculo relativamente grande. Se recomienda no inyectar más de 1 g en un mismo sitio.

La solución de lidocaína nunca debe administrarse por vía intravenosa.

Inyección intravenosa

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la inyección i.v., ceftriaxona (Rocefin®) se disuelve en agua estéril para inyectables (250 mg o 500 mg en 5 ml; 1 g en 10 ml). La inyección i.v. debe administrarse en 2-4 minutos.

Infusión intravenosa

La infusión debe tener una duración mínima de 30 minutos. Para la infusión i.v. se disuelven 2 g de ceftriaxona (Rocefin®) en 40 ml de una de las siguientes soluciones para infusión sin calcio: cloruro de sodio al 0,9%, cloruro de sodio al 0,45% + solución glucosada al 2,5%, solución glucosada al 5%, solución glucosada al 10%, dextrano al 6% en glucosa al 5%, agua estéril para inyectables. Las soluciones de ceftriaxona (Rocefin®) no deben mezclarse —o administrarse en venoclisis en Y (piggyback)— con soluciones que contengan otros antimicrobianos o soluciones diluyentes que no figuren en la lista anterior, puesto que podrían ser incompatibles.

No deben utilizarse diluyentes que contengan calcio, como la solución de Ringer o la solución de Hartmann, para reconstituir los viales de ceftriaxona (Rocefin®) o para subdiluir un vial reconstituido para administración i.v., ya que podrían formarse precipitados. También pueden formarse precipitados de ceftriaxona cálcica si se mezcla Ceftriaxona (Rocefin®) con soluciones que contengan calcio en la misma vía de administración i.v. Ceftriaxona (Rocefin®) no debe administrarse simultáneamente con soluciones i.v. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral a través de un sistema en Y. Sin embargo, salvo en los neonatos, Ceftriaxona (Rocefin®) puede administrarse secuencialmente con soluciones que contengan calcio si las vías de infusión se lavan a fondo, entre las infusiones, con un líquido compatible.

No se ha descrito ninguna interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio ni entre la ceftriaxona i.m. y productos que contengan calcio (i.v. u orales).

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Neonatos, lactantes y niños ≤12 años

Se recomiendan las siguientes dosis para la administración una vez al día:

Neonatos (hasta 14 días): 20-50 mg/kg una vez al día (1 v/d). La dosis diaria no debe sobrepasar los 50 mg/kg.

Ceftriaxona (Rocefin®) está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

Ceftriaxona (Rocefin®) está contraindicado en los neonatos (≤28 días) si necesitan —o se supone que necesitarán— tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica.

Neonatos, lactantes y niños (de 15 días a 12 años): 20-80 mg/kg 1 v/d.

En niños que pesen ≥50 kg debe utilizarse la dosis habitual para los adultos.

En los lactantes y niños ≤12 años, las dosis intravenosas ≥50 mg/kg, deben administrarse en infusión de 30 minutos como mínimo. En los neonatos, las dosis i.v. se administrarán durante 60 minutos para reducir el riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Meningitis

En las meningitis bacterianas en lactantes y niños, el tratamiento se inicia con 100 mg/kg (sin sobrepasar los 4 g) 1 vez al día. Tan pronto como se identifique el microorganismo causal y se determine su sensibilidad, se puede reducir la dosis como corresponda. Está demostrada la eficacia de los siguientes períodos de tratamiento:

Neisseria meningitidis 4 días

Haemophilus influenzae 6 días

Streptococcus pneumoniae 7 días

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Ceftriaxona (Rocefin®) en los pacientes ≥ 65 años, siempre y cuando no presenten concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis, siempre y cuando la función hepática no esté alterada. Únicamente en los pacientes con insuficiencia renal preterminal (aclaramiento de creatinina [ClCr] <10 ml/min) la dosis diaria de Ceftriaxona (Rocefin®) no debe ser superior a 2 g.

La ceftriaxona no se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. En los pacientes dializados no es preciso administrar una dosis suplementaria después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Ceftriaxona (Rocefin®), siempre y cuando la función renal no esté alterada.

Insuficiencia renal y hepática de carácter grave

En los pacientes que padezcan concomitantemente insuficiencia renal e insuficiencia hepática de carácter grave, se recomienda hacer un seguimiento clínico estrecho de la seguridad y la eficacia.

Borreliosis de Lyme

Dosis de 50 mg/kg hasta un máximo de 2 g en niños y adultos, 1 vez al día durante 14 días.

Gonorrea (cepas productoras y no productoras de penicilinasa)

Una dosis i.m. única de 250 mg.

Profilaxis perioperatoria

Una dosis única de 1-2 g, según el riesgo de infección, 30-90 minutos antes de la intervención quirúrgica. En la cirugía colorrectal ha demostrado ser eficaz la administración de Ceftriaxona (Rocefin®), solo o asociado —en administración por separado— a un derivado 5-nitroimidazólico, como el ornidazol.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias y precauciones generales

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales.

En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se suspenderá inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y se adoptarán las medidas de urgencia pertinentes.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la ceftriaxona, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Se debe actuar con cautela si se administra ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros betalactámicos.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (Síndrome de Stevens Johnson o síndrome de Lyell's/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos que pueden ser amenazantes para la vida o mortales asociados al tratamiento con ceftriaxona, aunque no se conoce la frecuencia de estos acontecimientos.

Anemia hemolítica

Se han observado casos de anemia hemolítica de origen inmunitario en pacientes tratados con antibacterianos cefalosporínicos, incluido Ceftriaxona (Rocefin®). Se han descrito casos graves de anemia hemolítica, algunos de ellos mortales, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla anemia durante el tratamiento con ceftriaxona, se debe plantear el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y retirar la ceftriaxona hasta que se haya determinado la causa.

Diarrea por Clostridium difficile (DCD)

Con casi todos los antibacterianos, Ceftriaxona (Rocefin®) inclusive, se han registrado casos de diarrea por Clostridium difficile (DCD) cuya intensidad osciló entre la diarrea leve y la colitis mortal. El tratamiento con antibacterianos altera la flora fisiológica del colon y da lugar al sobrecrecimiento de C. difficile.

C. difficile produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de la DCD. Las cepas de C. difficile con sobreproducción de toxinas incrementan la morbimortalidad, toda vez que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y hacer necesaria una colectomía. La posibilidad de DCD se considerará en todos los pacientes que presenten diarrea después de un tratamiento antibiótico. Debe realizarse una anamnesis detallada, pues se han descrito casos de DCD que tuvieron lugar 2 meses después de administrar antibacterianos.

Si se sospecha o confirma una DCD, quizá sea necesario suspender el tratamiento antibiótico que se está administrando y que no actúa contra C. difficile. Se procederá a aplicar el tratamiento adecuado con reposición hidroelectrolítica, reposición proteínica, antibióticos contra C. difficile y una evaluación quirúrgica de acuerdo con la situación clínica.

Sobreinfección

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se puede producir una sobreinfección por microorganismos resistentes, como con cualquier otro antibacteriano.

Precipitados de ceftriaxona cálcica

En ecografías de la vesícula biliar se han observado precipitados de ceftriaxona cálcica en pacientes tratados con ceftriaxona, especialmente al administrar dosis ≥ 1 g por día.

Los pacientes pediátricos son quienes tienen mayor probabilidad de presentar tales precipitados. Los precipitados desaparecen tras suspender el tratamiento con ceftriaxona y en raras ocasiones causan síntomas. En los casos sintomáticos, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico; el médico debe considerar la suspensión del tratamiento con ceftriaxona basándose en la evaluación de los beneficios y los riesgos en cada paciente.

En los datos científicos disponibles no se describe ningún caso de precipitación intravascular en los pacientes —con la excepción de los neonatos— tratados con ceftriaxona y soluciones u otros productos que contenían calcio. No obstante, en ningún paciente debe mezclarse o administrarse la ceftriaxona con soluciones que contengan calcio, ni siquiera por vías de infusión diferentes.

Entre los casos de precipitación de la ceftriaxona a nivel renal la mayoría de ellos se dan en niños mayores de tres años tratados bien con dosis diarias elevadas (por ej. ≥ 80 mg/Kg/día), o con dosis totales superiores a los 10 g, y que presentaban otros factores de riesgo (por ej. restricción de fluidos, confinamiento en cama, etc.). Este efecto puede ser sintomático o asintomático, puede conducir a insuficiencia renal y es reversible al interrumpirse el tratamiento.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis, posiblemente debida a obstrucción biliar, en pacientes tratados con Ceftriaxona (Rocefin®). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y sedimentos biliares, como tratamiento importante anterior, enfermedad grave o nutrición parenteral total. No cabe excluir, sin embargo, que la ceftriaxona haya intervenido en la precipitación biliar como factor desencadenante o como cofactor.

Reacción de Jarish-Herxheimer (JHR):

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden sufrir una reacción de Jarish-Herxheimer poco después de comenzar el tratamiento con ceftriaxona. La Reacción de Jarish-Herxheimer suele ser una condición autolimitante o puede ser manejada con tratamiento sintomático. No se debe interrumpir el tratamiento con antibiótico si se da una de estas reacciones.

Encefalopatía:

Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de ceftriaxona en particular en pacientes de edad avanzada con disfunción renal grave o con trastornos del

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistema nervioso central. Si se sospecha de encefalopatía asociada a la ceftriaxona (por ejemplo, menor nivel de consciencia, estado mental alterado, mioclonía o convulsiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftriaxona.

Pacientes pediátricos

Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Ceftriaxona (Rocefin®) en neonatos, lactantes y niños con las dosis indicadas en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. En diversos estudios se ha evidenciado que la ceftriaxona —al igual que otras cefalosporinas— puede desplazar a la bilirrubina de la unión a la albúmina sérica.

Ceftriaxona (Rocefin®) no debe utilizarse en neonatos, sobre todo prematuros, que corran el riesgo de presentar una encefalopatía bilirrubínica.

Control del hemograma

En los tratamientos prolongados conviene realizar periódicamente un hemograma completo.

Influencia en pruebas de laboratorio

En los pacientes tratados con Ceftriaxona (Rocefin®), se pueden obtener resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs. Ceftriaxona (Rocefin®), al igual que otros antibióticos, puede dar lugar a resultados falsamente positivos en la prueba de la galactosemia.

También pueden obtenerse resultados falsamente positivos en las pruebas no enzimáticas de determinación de la glucosa, por lo que durante el tratamiento con Ceftriaxona (Rocefin®) la determinación de la glucosa en la orina se hará enzimáticamente.

La presencia de ceftriaxona puede reducir falsamente los valores de glucemia calculados que se obtienen con algunos medidores de la glucemia. Deben consultarse las instrucciones de uso de cada sistema, y se utilizarán métodos de análisis alternativos si fuera preciso.

Abuso y dependencia de fármacos

No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Ceftriaxona (Rocefin®) pueden producirse efectos adversos (por ejemplo: mareos) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan o utilicen máquinas.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Trastornos de la fecundidad.

Embarazo

La ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. No se ha determinado la seguridad de Ceftriaxona (Rocefin®) en el embarazo en el ser humano. En estudios de reproducción en animales no se han observado embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad ni efectos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversos en la fecundidad de machos o hembras ni en el desarrollo perinatal y posnatal. En los primates tampoco se ha observado embriotoxicidad ni teratogenicidad. Ceftriaxona deberá utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios superan los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

En el ser humano, la ceftriaxona se elimina en la leche materna en pequeñas concentraciones. Se aconseja actuar con suma cautela cuando Ceftriaxona (Rocefin®) se administre a mujeres lactantes.

Uso en pediatría

Pautas posológicas especiales.

Uso en geriatría

Pautas posológicas especiales.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la ceftriaxona son las siguientes: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, exantema y elevación de las enzimas hepáticas.

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas de la ceftriaxona se obtuvieron de ensayos clínicos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Ceftriaxona (Rocefin®) en ensayos clínicos

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Eosinofilia	Frecuente
Leucopenia	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Granulocitopenia	Poco frecuente
Anemia	Poco frecuente

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Coagulopatía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Frecuente
Deposiciones blandas	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Flebitis	Poco frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Pirexia	Poco frecuente

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Edema	Rara
Escalofríos	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Enzima hepática aumentada	Frecuente
Infecciones e infestaciones	
Infección genital fúngica	Poco frecuente
Colitis pseudomembranosa	Rara
Exploraciones complementarias	
Creatinina en sangre aumentada	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria	Rara
Glucosuria	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Broncoespasmo	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Urticaria	Rara

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Ceftriaxona (Rocefin®). Dado que estos eventos notificados

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efectos secundarios generales

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, estomatitis y glositis.

Alteraciones hemáticas: Se han descrito casos aislados de agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$), la mayoría de ellos tras 10 días de tratamiento y después de administrar dosis totales ≥ 20 g.

Reacciones cutáneas: Pustulosis exantematosa generalizada aguda y casos aislados de reacciones adversas cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, encefalopatía.

Se han notificado casos de encefalopatía reversible con el uso de cefalosporinas, incluida la ceftriaxona, en particular cuando se administran dosis altas a pacientes con insuficiencia renal y otros factores predisponentes, como la edad avanzada y los trastornos preexistentes del sistema nervioso central

Infecciones e infestaciones: Sobreinfección.

Otros efectos secundarios observados en raras ocasiones: Precipitación sintomática de sales cálcicas de ceftriaxona en la vesícula biliar, kernícterus, oliguria y reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Interacción con el calcio

Se han realizado dos estudios in vitro —uno con plasma de adultos y el otro con plasma de neonatos procedente de sangre del cordón umbilical— para evaluar el potencial de interacción entre la ceftriaxona y el calcio. Se utilizaron concentraciones de ceftriaxona de hasta 1 mM (superiores a las alcanzadas in vivo tras la administración de 2 g de ceftriaxona en infusión de 30 min) en combinación con concentraciones de calcio ≤ 12 mM (48 mg/dl). La recuperación de ceftriaxona del plasma disminuyó con concentraciones de calcio ≥ 6 mM (24 mg/dl) en el plasma de adultos o ≥ 4 mM (16 mg/dl) en el plasma de neonatos. Estos resultados pueden reflejar la formación de precipitados de ceftriaxona cálcica.

Se ha notificado un pequeño número de casos con desenlace mortal en neonatos que habían recibido Ceftriaxona (Rocefin®) y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía de infusión i.v. para Ceftriaxona (Rocefin®) y los líquidos con calcio, y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión i.v. Se ha descrito el fallecimiento de al menos un neonato al que se le habían administrado Ceftriaxona (Rocefin®) y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías i.v. distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Se han notificado casos de precipitación de la ceftriaxona en las vías urinarias, principalmente en niños tratados con dosis altas (por ejemplo: ≥ 80 mg/kg/día) o dosis totales >10 g y que tenían otros factores de riesgo (por ejemplo: deshidratación,

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encamamiento). Este evento puede ser asintomático o sintomático y puede dar lugar a una obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda posrenal, aunque suele revertir al suspender la administración de Ceftriaxona (Rocefin®).

Efectos secundarios locales

En raras ocasiones pueden producirse reacciones flebíticas tras la administración i.v. La inyección lenta (2-4 minutos) minimiza estas reacciones.

Exploraciones complementarias: Resultados falsamente positivos en la prueba de Coombs, la prueba de la galactosemia y los métodos no enzimáticos de determinación de la glucosa.

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

3.1.9.4 BUSCAPINA COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726
Radicado : 20221231746
Fecha : 09/11/2022
Interesado : OPELLA HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 2 mg de N-butilbromuro de hioscina, 100 mg de acetaminofén (paracetamol)

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Analgésico, antiespasmódico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática, taquicardia, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico, estenosis pilórica, obstrucción intestinal y apendicitis. "contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos".

Advertencias: "suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si: *se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara. *se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. *usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico y otros aines y se presenta una reacción similar con este producto. *se presenta sangrado inesperado al cepillarse. *estas reacciones son raras.

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

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de condición de venta
- Inserto Versión CO_BUSCAPINA CO NF_PARAC+HIOS_100MG+2MG-ML_PI_L_Clean, revisión local Septiembre 2022 allegado mediante radicado No. 20221231746
- Información para prescribir versión CO_BUSCAPINA CO NF_PARAC+HIOS_100MG+2MG-ML_PI_L_Clean, revisión local Septiembre 2022 allegado mediante radicado No. 20221231746

Nueva dosificación

Se recomienda la siguiente dosificación:

La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y el 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:

6-7 años: 48 gotas hasta cuatro veces al día
8-12 años: 64 gotas hasta cuatro veces al día

Buscapina® Compositum NF Gotas no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo (por más de 3 días) o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.

Nuevas reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes	≥10%;
Común	≥1 y <10%;
Poco frecuente	≥0.1 y <1%;
Raro	≥0.01 y <0.1%;
Muy raro	<0.01%;
Desconocido	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

Desconocidos: Agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de 6-fosfato-deshidrogenasa.

Desórdenes del sistema inmune:

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

Raro: Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

Desconocidos: Reacciones anafilácticas, disnea, hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

Desórdenes cardíacos:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raro: Taquicardia.

Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:

Desconocido: Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

Desórdenes de la piel y subcutáneos:

Muy raros: Eritema, urticaria, rash.

Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Pustulosis exantematosa generalizada aguda, exantema fijo medicamentoso.

Desórdenes gastrointestinales:

Poco frecuente: Boca seca. (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

Desórdenes hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica, que puede desencadenar falla hepática aguda.

Desórdenes renales y urinarios:

Desconocido: Retención urinaria.

Desórdenes oculares:

Muy raros: Trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía; Ataques agudos de glaucoma.

Nueva condición de venta: Venta bajo fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de condición de venta**

Nueva dosificación

Se recomienda la siguiente dosificación:

La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50mg de Paracetamol y el 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:

6-7 años: 48 gotas hasta cuatro veces al día

8-12 años: 64 gotas hasta cuatro veces al día

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Buscapina® Compositum NF Gotas no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo (por más de 3 días) o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.

Nuevas reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes	≥10%;
Común	≥1 y <10%;
Poco frecuente	≥0.1 y <1%;
Raro	≥0.01 y <0.1%;
Muy raro	<0.01%;
Desconocido	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

Desconocidos: Agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de 6-fosfato-deshidrogenasa.

Desórdenes del sistema inmune:

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

Raro: Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

Desconocidos: Reacciones anafilácticas, disnea, hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

Desórdenes cardíacos:

Raro: Taquicardia.

Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:

Desconocido: Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

Desórdenes de la piel y subcutáneos:

Muy raros: Eritema, urticaria, rash.

Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Pustulosis exantematosa generalizada aguda, exantema fijo medicamentoso.

Desórdenes gastrointestinales:

Poco frecuente: Boca seca. (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

Desórdenes hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica, que puede desencadenar falla hepática aguda.

Desórdenes renales y urinarios:

Desconocido: Retención urinaria.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Desórdenes oculares:

Muy raros: Trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía; Ataques agudos de glaucoma.

Nueva condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_BUSCAPINA CO NF_PARAC+HIOS_100MG+2MG-ML_PI_L_Clean, revisión local Septiembre 2022 y la información para prescribir versión CO_BUSCAPINA CO NF_PARAC+HIOS_100MG+2MG-ML_PI_L_Clean, revisión local Septiembre 2022 allegados mediante radicado No. 20221231746.

3.1.9.5 ROZEX ® GEL 0.75%

Expediente : 60031
Radicado : 20221231892
Fecha : 09/11/2022
Interesado : GALDERMA DE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada 100g contienen 0.75000g de metronidazol

Forma farmacéutica: gel tópico

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento del acné rosácea.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al metronidazol, puede presentar ocasionalmente enrojecimiento de la piel, evítese contacto con los ojos.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 02 (INV-25-09-2022) allegado mediante radicado No. 20221231892
- Información para prescribir versión 02 (INV-25-09-2022) allegado mediante radicado No. 20221231892

Nueva dosificación

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

¿Cómo utilizar Rozex?

- Previa a la aplicación de Rozex gel debe lavar bien el área con un jabón apropiado para su piel
- Rozex debe ser aplicado en una fina capa de las áreas afectadas de la piel una o dos veces al día, según indicaciones médicas.
- Puede utilizar cosméticos tras la aplicación del medicamento, siempre y cuando estos no sean comedogénicos, ni astringentes.
- No debe excederse la duración recomendada del tratamiento generalmente de 3 a 4 meses.
- • Uso en niños y adultos mayores, ver Precauciones y Advertencias en la sección No 2

Modo y vía de administración: Vía TÓPICA, únicamente, evite el contacto con los ojos. Aplique una o dos veces al día después de limpiar la piel Duración del tratamiento: Máximo 3 o 4 meses, siga atentamente las recomendaciones médicas.

Si ha olvidado una aplicación: No aplique más producto o más dosis para compensar la faltante, si le es posible consulte a su médico como proceder en ese caso

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Rozex debe ser aplicado en una fina capa de las áreas afectadas de la piel dos veces al día, Las áreas a ser tratadas deben ser lavadas con un limpiador suave antes de la aplicación. Los pacientes pueden usar cosméticos no comedogénicos y no astringentes después de la aplicación de Rozex.

Rozex no es recomendado para uso en niños debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.

La dosis no necesita ser ajustada en pacientes geriátricos

El promedio del tiempo del tratamiento es usualmente de 3 o 4 meses. No debe excederse la duración recomendada del tratamiento

Nuevas contraindicaciones

ROZEX emulsión está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad al Metronidazol o cualquier otro componente de la formulación.

La hipersensibilidad al Metronidazol puede presentar ocasionalmente enrojecimiento de la piel

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

- La hipersensibilidad al Metronidazol, puede presentar ocasionalmente enrojecimiento de la piel.
- Evitar el contacto con los ojos y mucosas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Si presenta alguna irritación local, o sugerenica de esta, consulte a su médico inmediatamente, el facultativo evaluará la posibilidad de disminuir la frecuencia del medicamento o de suspender el uso del mismo
- Evite la exposición a los rayos UV ya que la eficacia del Metronidazol disminuye significativamente.
- Si padece discrasia o historial de discrasia sanguínea, debe advertir a su médico antes de usar el medicamento, y/o usarlo con precaución.
- Evite el uso prolongado e innecesario de esta medicación.
- Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E2 1 8) y parahidroxibenzoato de propilo (E2 1 6) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Este producto contiene propilenglicol y puede causar irritación de la piel.
- Rozex no es recomendado para uso en niños debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.
- La dosis no necesita ser ajustada en pacientes geriátricos

Se debe evitar la exposición a radiación UV (baños de sol, solárium, lámpara solares) durante el tratamiento con metronidazol.

El metronidazol se transforma en un metabolito inactivo debido a la exposición UV, por lo tanto, su eficacia disminuye significativamente. No se han notificado los efectos secundarios fototóxicos de los ensayos clínicos relacionados con el metronidazol.

Se debe evitar el uso innecesario y prolongado de este medicamento. La evidencia sugiere que metronidazol es carcinogénico en ciertas especies de animales. No hay evidencia de datos sobre el efecto carcinogénico en humanos (ver sección CARCINOGENESIS Y MUTAGENESIS).

Uso en el embarazo: Advierta a su médico inmediatamente si está embarazada o sospecha estarlo. Aunque no se cuenta con datos suficientes de experiencia hasta la fecha con el uso de Rozex en pacientes embarazadas. Este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia: Advierta a su médico inmediatamente si usted actualmente está lactando el decidirá si se interrumpirá la lactancia o si se abandonará el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Efectos en la habilidad de conducir y/o usar máquinas: No afecta.

Posibles Interacciones de Rozex

- Con otros medicamentos: La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de Metronidazol tras la aplicación tópica de Rozex es baja.

Se ha informado que el Metronidazol oral potencia el efecto de la Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

- Con alimentos, bebidas y/o Alcohol: Se ha notificado una reacción tipo Disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman Metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Debe evitarse el contacto con los ojos y mucosas lagrimeo.

En caso de que ocurra una reacción que sugiera una irritación local, se debe indicar a los pacientes, que utilicen la medicación con menor frecuencia, o que interrumpan el uso y consultar al médico.

Durante la terapia con metronidazol debe evitarse la exposición a los rayos UV. El metronidazol se transforma en metabolito inactivo, debido a la exposición UV, por lo tanto, su eficacia disminuye significativamente.

El Metronidazol es un nitroimidazol y debe ser utilizado con cuidado en pacientes con evidencia de discrasia o historia de discrasia sanguínea.

Debe evitarse el uso prolongado e innecesario de esta medicación.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este producto contiene 30 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo, lo que equivale al 3 % p/p y puede causar irritación de la piel.

Nuevas Reacciones Adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas espontáneas en cada categoría de órgano o sistema, organizadas según frecuencia siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Frecuentes: piel seca, eritema, prurito, molestias en la piel (quemazón, dolor en la piel/escozor), irritación de la piel, empeoramiento de la rosácea.

Frecuencia desconocida: dermatitis de contacto, exfoliación de la piel, inflamación facial. (*)

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: hipoestesia, parestesia, disgeusia (sabor metálico)

Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: náuseas

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este producto propilenglicol y puede causar irritación de la piel.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(*) Dato post-marketing.

Nuevas Interacciones

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de metronidazol después de la aplicación cutánea de Rozex es baja.

Se ha notificado una reacción similar al disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

Se ha informado que el metronidazol oral potencia el efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Posibles Interacciones de Rozex

Con otros medicamentos: La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de Metronidazol tras la aplicación tópica de Rozex es baja.

Se ha informado que el Metronidazol oral potencia el efecto de la Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

Con alimentos, bebidas y/o Alcohol: Se ha notificado una reacción tipo Disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman Metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

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

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

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

¿Cómo utilizar Rozex?

- **Previo a la aplicación de Rozex gel debe lavar bien el área con un jabón apropiado para su piel.**
- **Rozex debe ser aplicado en una fina capa de las áreas afectadas de la piel una o dos veces al día, según indicaciones médicas.**
- **Puede utilizar cosméticos tras la aplicación del medicamento, siempre y cuando estos no sean comedogénicos, ni astringentes.**
- **No debe excederse la duración recomendada del tratamiento generalmente de 3 a 4 meses.**

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Uso en niños y adultos mayores, ver Precauciones y Advertencias en la sección No 2

Modo y vía de administración: Vía TÓPICA, únicamente, evite el contacto con los ojos. Aplique una o dos veces al día después de limpiar la piel. **Duración del tratamiento:** Máximo 3 o 4 meses, siga atentamente las recomendaciones médicas. **Si ha olvidado una aplicación:** No aplique más producto o más dosis para compensar la faltante, si le es posible consulte a su médico como proceder en ese caso.

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Rozex debe ser aplicado en una fina capa de las áreas afectadas de la piel dos veces al día. Las áreas a ser tratadas deben ser lavadas con un limpiador suave antes de la aplicación. Los pacientes pueden usar cosméticos no comedogénicos y no astringentes después de la aplicación de Rozex.

Rozex no es recomendado para uso en niños debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.

La dosis no necesita ser ajustada en pacientes geriátricos

El promedio del tiempo del tratamiento es usualmente de 3 o 4 meses. No debe excederse la duración recomendada del tratamiento

Nuevas contraindicaciones

ROZEX emulsión está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad al Metronidazol o cualquier otro componente de la formulación.

La hipersensibilidad al Metronidazol puede presentar ocasionalmente enrojecimiento de la piel.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

- La hipersensibilidad al Metronidazol, puede presentar ocasionalmente enrojecimiento de la piel.
- Evitar el contacto con los ojos y mucosas
- Si presenta alguna irritación local, o sugerencia de esta, consulte a su médico inmediatamente, el facultativo evaluará la posibilidad de disminuir la frecuencia del medicamento o de suspender el uso del mismo
- Evite la exposición a los rayos UV ya que la eficacia del Metronidazol disminuye significativamente.
- Si padece discrasia o historial de discrasia sanguínea, debe advertir a su médico antes de usar el medicamento, y/o usarlo con precaución.
- Evite el uso prolongado e innecesario de esta medicación.

- Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E2 1 8) y parahidroxibenzoato de propilo (E2 1 6) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Este producto contiene propilenglicol y puede causar irritación de la piel.
- Rozex no es recomendado para uso en niños debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.
- La dosis no necesita ser ajustada en pacientes geriátricos

Se debe evitar la exposición a radiación UV (baños de sol, solárium, lámparas solares) durante el tratamiento con metronidazol.

El metronidazol se transforma en un metabolito inactivo debido a la exposición UV, por lo tanto, su eficacia disminuye significativamente. **No se han notificado los efectos secundarios fototóxicos de los ensayos clínicos relacionados con el metronidazol.**

Se debe evitar el uso innecesario y prolongado de este medicamento. **La evidencia sugiere que metronidazol es carcinogénico en ciertas especies de animales. No hay evidencia de datos sobre el efecto carcinogénico en humanos (ver sección CARCINOGENESIS Y MUTAGENESIS).**

Uso en el embarazo: Advierta a su médico inmediatamente si está embarazada o sospecha estarlo. Aunque no se cuenta con datos suficientes de experiencia hasta la fecha con el uso de Rozex en pacientes embarazadas. Este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia: Advierta a su médico inmediatamente si usted actualmente está lactando el decidirá si se interrumpirá la lactancia o si se abandonará el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Efectos en la habilidad de conducir y/o usar máquinas: No afecta.

Posibles Interacciones de Rozex

- Con otros medicamentos: La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de Metronidazol tras la aplicación tópica de Rozex es baja.

Se ha informado que el Metronidazol oral potencia el efecto de la Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

- Con alimentos, bebidas y/o Alcohol: Se ha notificado una reacción tipo Disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman Metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Debe evitarse el contacto con los ojos y mucosas lagrimeo.

En caso de que ocurra una reacción que sugiera una irritación local, se debe indicar a los pacientes, que utilicen la medicación con menor frecuencia, o que interrumpan el uso y consultar al médico.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante la terapia con metronidazol debe evitarse la exposición a los rayos UV. El metronidazol se transforma en metabolito inactivo, debido a la exposición UV, por lo tanto, su eficacia disminuye significativamente.

El Metronidazol es un nitroimidazol y debe ser utilizado con cuidado en pacientes con evidencia de discrasia o historia de discrasia sanguínea. Debe evitarse el uso prolongado e innecesario de esta medicación.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este producto contiene 30 mg de propilenglicol (E1520) en cada gramo, lo que equivale al 3 % p/p y puede causar irritación de la piel.

Nuevas Reacciones Adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas espontáneas en cada categoría de órgano o sistema, organizadas según frecuencia siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$), incluyendo informes aislados.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Frecuentes: piel seca, eritema, prurito, molestias en la piel (quemazón, dolor en la piel/escozor), irritación de la piel, empeoramiento de la rosácea.

Frecuencia desconocida: dermatitis de contacto, exfoliación de la piel, inflamación facial.
(*)

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: hipoestesia, parestesia, disgeusia (sabor metálico)

Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: náuseas

(*) Dato post-marketing.

Nuevas Interacciones

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de metronidazol después de la aplicación cutánea de Rozex es baja.

Se ha notificado una reacción similar al disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

Se ha informado que el metronidazol oral potencia el efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Posibles Interacciones de Rozex

Con otros medicamentos: La interacción con medicamentos sistémicos es improbable porque la absorción de Metronidazol tras la aplicación tópica de Rozex es baja.

Se ha informado que el Metronidazol oral potencia el efecto de la Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, lo que produce una prolongación del tiempo de protrombina.

Con alimentos, bebidas y/o Alcohol: Se ha notificado una reacción tipo Disulfiram en un pequeño número de pacientes que toman Metronidazol oral y alcohol concomitantemente.

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

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

3.1.9.6 DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCION INYECTABLE 4 MG/ML DEXAMETASONA FOSFATO SOLUCION INYECTABLE 8 MG/2ML

Expediente : 19959764 / 20099302
Radicado : 20221237168 / 20221237264
Fecha : 18/11/2022
Interesado : GENFAR S.A.

Composición:

Cada ampolla con 1 ml contiene dexametasona fosfato sódico 4,372 mg equivalentes a dexametasona fosfato 4 mg.

Cada ampolla con 2 ml contiene dexametasona fosfato sódico 8,745 mg equivalentes a dexametasona fosfato 8,0 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

El uso de dexametasona solución inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se ha informado de la producción de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Estas reacciones, aunque se producen en raras ocasiones en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco, son más comunes.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por tanto, el uso de dexametasona solución inyectable está contraindicado, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico adecuado y esté sometido a una estricta vigilancia médica, en infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas, tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes, sarampión y varicela.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la administración de vacunas con virus vivos, incluyendo la viruela, está contraindicada en personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden evitar la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos). No obstante, pueden emprenderse procedimientos de inmunización en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia del reemplazo, por ejemplo, en la enfermedad de Addison.

infecciones dentro o alrededor del área a ser tratada.

artritis bacteriana.

brote de psoriasis dentro del margen.

infecciones generales graves.

diátesis hemorrágica (espontánea o como resultado de anticoagulantes).

necrosis ósea no vascularizada.

inestabilidad de la articulación a ser tratada.

calcificación periarticular.

ruptura de tendón.

articulación de Charcot.

así mismo, se desaconseja el tratamiento prolongado con dexametasona en la enfermedad cardíaca congestiva, miastenia grave, úlcera péptica o esofagitis, diabetes y herpes simple ocular.

advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución y monitoreo adecuado en pacientes con: insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis(concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con dexametasona) , tromboembolismo, trastornos convulsivos.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismismo.

Se ha reportado cardiomiopatía hipertrófica tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en neonatos prematuros. En lactantes que reciben glucocorticosteroides sistémicos, se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la estructura y función del miocardio.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) Durante el tratamiento con dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis b, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda. En las siguientes enfermedades, la terapia con dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- infecciones virales agudas (hepatitis b, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).

- hepatitis activa crónica con hbsag.

- aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.

- micosis sistémica y parasitosis (p. Ej. Nematodiasis).

- en los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito.

- poliomielitis.

- linfadenitis después de la vacunación con bcg.

- infecciones bacterianas agudas y crónicas.

- en pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

la terapia con dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- úlceras gastrointestinales.

- osteoporosis.

- insuficiencia cardíaca grave.

- hipertensión mal controlada.

- diabetes mellitus mal controlada.

- trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.

- glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

- úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

- puede producirse bradicardia en dosis altas de dexametasona.

- en altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) Puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado. Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Bebido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente. Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/ml y 8mg/ml por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardiaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretérmino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada. También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión allegado en el radicado inicial.
- Información para prescribir versión allegado en el radicado inicial.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Posología

Dexametasona Fosfato solución inyectable contiene 4 mg y 8 mg de dexametasona Fosfato por ampolla de 1 mL y 2 mL respectivamente, para ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos. Puede ser aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico o suero glucosado y administrado por goteo.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben ser individualizados en base a la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Fosfato solución inyectable es:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- a. Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).
- b. Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.

La dosis inicial de Dexametasona Fosfato solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg.

La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada.

Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo, cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de una ampolla (8 mg/2 mL) y luego se continuará con una ampolla de 4 mg/1 mL cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (0.5 mL de dexametasona 4mg/1mL solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar una ampolla de Dexametasona Fosfato 4mg/mL o Dexametasona Fosfato 8mg/2mL solución inyectable por vía intramuscular, el primer día, y una ampolla de dexametasona Fosfato 4mg/1mL los días segundo al cuarto y 0.5 mL (2 mg) de la ampolla los días quinto al séptimo.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m² expresada como dexametasona fosfato.

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varían dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la Inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg
Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6mg
Ganglios	1 - 2mg

Dexametasona fosfato solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis, insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis (concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con Dexametasona), tromboembolismo, trastornos convulsivos.

Dexametasona puede causar episodios de parálisis hipopotasémica, especialmente en pacientes con la enfermedad de Graves y parálisis periódica familiar. Esto puede presentarse con debilidad muscular de inicio abrupto y rara vez con arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria. Dexametasona debe usarse con especial precaución en pacientes con o en riesgo de hipopotasemia ya que la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de episodios de hipopotasemia parálitica. Pacientes con antecedentes de episodios de parálisis hipopotasémica o factores de riesgo como la enfermedad de Graves. La enfermedad debe recibir Dexametasona en el entorno hospitalario y ser monitoreada de cerca para detectar la aparición de debilidad. Si la debilidad /

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

parálisis muscular se acompaña de una disminución de los niveles de potasio, los pacientes deben recibir reposición de potasio. También es posible que se requiera otro tratamiento de apoyo.

En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismismo.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

Los recién nacidos de madres que reciben dexametasona durante el embarazo pueden tener riesgo de hipoglucemia. Se debe tener precaución en los recién nacidos y un control adecuado (p. Ej., Niveles de glucosa en sangre) cuando se administra dexametasona durante el embarazo.

Cuando se interrumpe la administración de corticosteroides a largo plazo, debe hacerse de forma gradual. Los riesgos asociados con la interrupción repentina son la exacerbación o la recurrencia de la enfermedad, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

El síndrome de abstinencia de esteroides puede presentarse con una amplia gama de signos y síntomas, sin embargo, los síntomas típicos incluyen fiebre, anorexia, náuseas, letargo, malestar general, artralgias, descamación de la piel, debilidad, hipotensión, y adelgazamiento.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) durante el tratamiento con Dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de Dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con Dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis B, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con Dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con Dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- Infecciones virales agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hepatitis activa crónica con HBsAg.
- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.
- Micosis sistémica y parasitosis (p. ej. nematodiasis).
- En los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito. Poliomiелitis.
- Linfadenitis después de la vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con Dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

- Úlceras gastrointestinales.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.
- Glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.
- Úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Puede producirse bradicardia en dosis altas de Dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides.

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado. Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

No debe interrumpirse la administración de corticosteroides sistémicos en pacientes que ya están siendo tratados con corticosteroides sistémicos (orales) por otros motivos (p.e. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), pero que no requieren oxígeno suplementario.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (<1 mmol) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo- beneficio.

En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente.

Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/mL y 8mg/mL por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con Dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de Dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretérmino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada.

También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	infecciones enmascaradas, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones virales, infecciones micóticas, bacterianas, parasitarias y oportunistas, activación de estrongiloidiasis

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfopenia, eosinopenia, policitemia, leucocitosis moderada
	No conocida	síndrome de lisis tumoral en asociación con dexametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea
	Poco frecuentes	reacción alérgica generalizada,
	No conocida	Reacciones anafilácticas graves con arritmia, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, estado de inmunosupresión.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.
	Poco frecuentes	Amenorrea
	No conocida	Síndrome de abstinencia de esteroides (ver sección 4.4). Crisis de feocromocitoma, retraso del crecimiento en niños
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Polifagia
	Poco frecuentes	Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
	No conocida	Diabetes mellitus, reducción de la tolerancia a la glucosa, retención de sodio y agua, hipopotasemia, episodios de parálisis hipopotasémica (ver sección 4.4), hipocalcemia, alcalosis metabólica. aumento del apetito, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	No conocida	convulsiones, depresión cuando se interrumpe el tratamiento, euforia, nerviosismo, episodios de manía, insomnio, tendencias suicidas, psicosis, alucinaciones, ansiedad, delirio o confusión.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	No conocida	pseudotumor cerebro (especialmente en niños), epilepsia latente con aumento del riesgo de crisis con epilepsia patente y lipomatosis epidural.
	Poco frecuentes	Hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	No conocida	Cardiomiopatía en recién nacidos prematuros.
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
	No conocida	Coriorretinopatía, visión borrosa, glaucoma, deterioro de los síntomas en úlceras corneales, aumento de la susceptibilidad a inflamaciones virales, bacterianas y fúngicas en el ojo, empeoramiento de inflamaciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación de la esclerótica iatrogénica, exoftalmos
Trastornos vasculares	Frecuentes	Con dosis altas, sofocos
	No conocida	Aumento del riesgo de arteriosclerosis, vasculitis, aumento de la fragilidad capilar.
	Poco frecuentes	Tromboembolismo, edema, hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Con dosis altas: úlcera gástrica
	No conocida	úlceras pépticas, úlceras en el intestino delgado, hemorragias gastrointestinales y perforaciones, molestias gastrointestinales leves tales como náuseas y vómitos, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.
	Poco frecuentes	Sudoración

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	No conocida	hipertrichosis, acné, atrofia de la piel, equimosis, estrías rubrae, telangiectasia, petequias,
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.
	Poco frecuentes	Miastenia
	No conocida	miopatía, debilidad, trastornos en los tendones, tendinitis, ruptura de tendones, osteonecrosis aséptico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.
	No conocida	Retraso en la cicatrización de la herida, se informó predominantemente presión en el lugar de la inyección durante o inmediatamente después de la inyección. La administración por parte de los padres de los productos medicinales, incluido Dexametasona, puede provocar complicaciones, por ejemplo, abscesos intramusculares causados por la jeringa, que pueden quedar ocultas por los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.
<u>Aplicación infiltrativa y terapia intraarticular de las articulaciones pequeñas</u>	No conocida	Pueden producirse irritaciones locales y síntomas de intolerancia sistémica (sensación de calor, dolor que persiste). contaminación cruzada (infección) como así también lesiones en los vasos sanguíneos o los nervios asociadas con la técnica de aplicación.
Trastornos generales	Desconocida	Hipo.
En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.		

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos generales: hipo

Trastornos oculares: visión borrosa (ver también sección 4.4), coriorretinopatía.

Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, necrosis avascular, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipopotasémico, osteoporosis o fracturas óseas, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de la inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones. La inyección local, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

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.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede disminuir los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides. Fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e indometacina: el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias es mayor.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que el efecto anticoagulante puede verse atenuado o aumentado. El ajuste de la dosis del anticoagulante puede ser necesario cuando se administra de manera concomitante. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos. La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocalemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos.

La semivida de los glucocorticoides puede extenderse, la acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, primidona, fenitoína o rifampicina (Medicamentos que inducen CYP3A4). Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniácida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, incluso ruptura de tendones (poco frecuente), particularmente en pacientes que reciben corticoterapia prolongada.

Antiácidos: la administración concomitante de aluminio o hidróxido de magnesio puede provocar una reducción en la biodisponibilidad de la dexametasona en pacientes con hepatopatía crónica.

Medicamentos que inhiben CYP3A4, p. ej., ketoconazol e itraconazol: los efectos de los glucocorticoides pueden verse reforzados.

La dexametasona es un inductor moderado de CYP3A4.

Lapatinib: La Coadministración de dexametasona y lapatinib (un sustrato de CYP3A4), una tirosina inhibidor de la cinasa, puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por lapatinib. Los pacientes deben ser adecuadamente monitoreados.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse y, por lo tanto, la eficacia puede reducirse.

Inhibidores de la ECA: aumento del riesgo para el desarrollo de los cambios en el recuento sanguíneo.

Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede verse reforzado por déficit de potasio. Laxantes: la excreción de potasio puede verse aumentada.

Productos medicinales que causan hipocalcemia: la hipocalcemia es un factor que favorece la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (en particular, torsades de pointes) y aumenta la toxicidad de algunos productos medicinales, por ejemplo, la digoxina. Por lo tanto, los productos medicinales que pueden causar hipocalcemia están involucrados en un gran número de interacciones. Esto incluye diuréticos que provocan hipocalcemia, administrados solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B (administración IV). Monitoreo de potasio en suero con corrección, de ser necesario.

Relajantes musculares no despolarizantes: la relajación muscular puede verse prolongada.

Atropina, otros anticolinérgicos: es posible ver aumentos adicionales de la presión intraocular tras el uso concomitante de Dexametasona.

Praziquantel: disminución de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, debido a un aumento en el metabolismo hepático de praziquantel por Dexametasona.

Postergar la administración de los dos productos medicinales durante, al menos, una semana.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un mayor riesgo de sufrir miopatías y cardiomiopatías.

Somatropina: la acción de la somatropina puede reducirse.

Protirelina: el aumento en los niveles de TSH puede reducirse tras la administración de protirelina.

Inmunosupresores: aumento de la susceptibilidad a la infección y posible empeoramiento o manifestación de infecciones latentes. Además, para la ciclosporina: los niveles en sangre de ciclosporina aumentan. Existe un mayor riesgo de convulsiones cerebrales.

Efecto en los métodos de prueba: las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia pueden ser suprimidas.

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.
- Orina: aumento de la glucosa.
- Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia.

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

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

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Posología

Dexametasona Fosfato solución inyectable contiene 4 mg y 8 mg de dexametasona Fosfato por ampolla de 1 mL y 2 mL respectivamente, para ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, intralesional y para inyección en tejidos blandos. Puede ser aplicado directamente o puede ser adicionado a solución de suero fisiológico o suero glucosado y administrado por goteo.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben ser individualizados en base a la enfermedad y a la respuesta del paciente.

Vía intravenosa e intramuscular

Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona Fosfato solución inyectable es:

- Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).**
- Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS.**

La dosis inicial de Dexametasona Fosfato solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg.

La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si, después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente.

Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada.

Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo, cirugía, infección, traumatismos...). Durante los periodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente.

Para el tratamiento del edema cerebral, dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de una ampolla (8 mg/2 mL) y luego se continuará con una ampolla de 4 mg/1 mL cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un periodo de 5 a 7 días.

Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg (0.5 mL de dexametasona 4mg/1mL solución inyectable) dos o tres veces al día puede ser efectivo.

En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar una ampolla de Dexametasona Fosfato 4mg/mL o Dexametasona Fosfato 8mg/2mL solución inyectable por vía intramuscular, el primer día, y una ampolla de dexametasona Fosfato 4mg/1mL los días segundo al cuarto y 0.5 mL (2 mg) de la ampolla los días quinto al séptimo.

Población pediátrica

En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m² expresada como dexametasona fosfato.

Forma de administración.

Vía intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos

Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varían dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares.

Algunas dosis recomendadas son las siguientes:

Lugar de la Inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular)	0,8 - 1 mg
Bursae	2 - 3 mg
Vainas tendinosas	0,4 - 1 mg
Infiltración de tejidos blandos	2 - 6mg
Ganglios	1 - 2mg

Dexametasona fosfato solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares.

La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los corticoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis, insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tuberculosis activa, a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos, colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, insuficiencia renal, retención hidrosalina, osteoporosis y miastenia gravis (concurrente pueden empeorar inicialmente durante el tratamiento con Dexametasona), tromboembolismo, trastornos convulsivos.

Dexametasona puede causar episodios de parálisis hipopotasémica, especialmente en pacientes con la enfermedad de Graves y parálisis periódica familiar. Esto puede presentarse con debilidad muscular de inicio abrupto y rara vez con arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria. Dexametasona debe usarse con especial precaución en pacientes con o en riesgo de hipopotasemia ya que la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de episodios de hipopotasemia paralítica. Pacientes con antecedentes de episodios de parálisis hipopotasémica o factores de riesgo como la enfermedad de Graves. La enfermedad debe recibir Dexametasona en el entorno hospitalario y ser monitoreada de cerca para detectar la aparición de debilidad. Si la debilidad / parálisis muscular se acompaña de una disminución de los niveles de potasio, los pacientes deben recibir reposición de potasio. También es posible que se requiera otro tratamiento de apoyo. En pacientes que están recibiendo dosis elevadas de corticoides, los signos de irritación peritoneal tras perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o no presentarse. El embolismo graso es una complicación que puede presentarse durante el hipercorticismismo.

En el tratamiento con corticoides debe emplearse siempre la dosis más baja posible hasta controlar la situación patológica; la posterior reducción de la dosis debe hacerse de forma gradual, puesto que la retirada de los mismos puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, malestar, etc., típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

Los recién nacidos de madres que reciben dexametasona durante el embarazo pueden tener riesgo de hipoglucemia. Se debe tener precaución en los recién nacidos y un control adecuado (p. Ej., Niveles de glucosa en sangre) cuando se administra dexametasona durante el embarazo.

Cuando se interrumpe la administración de corticosteroides a largo plazo, debe hacerse de forma gradual. Los riesgos asociados con la interrupción repentina son la exacerbación

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o la recurrencia de la enfermedad, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

El síndrome de abstinencia de esteroides puede presentarse con una amplia gama de signos y síntomas, sin embargo, los síntomas típicos incluyen fiebre, anorexia, náuseas, letargo, malestar general, artralgias, descamación de la piel, debilidad, hipotensión, y adelgazamiento.

La insuficiencia adrenocortical crónica, que está causada por un tratamiento con glucocorticoides, puede continuar durante varios meses y, en casos aislados, más de un año después de la interrupción de la terapia, dependiendo de la dosis y de la duración de la terapia. Si ocurren situaciones especiales de estrés físico (accidentes, cirugía, parto, etc.) durante el tratamiento con Dexametasona, puede ser necesario un aumento temporal de la dosis. Debido al potencial riesgo en situaciones de estrés, el paciente debe recibir una tarjeta de identificación de corticosteroides durante la terapia prolongada.

En casos individuales, se observaron reacciones anafilácticas graves con colapso circulatorio, paro cardíaco, arritmia, broncoespasmo y/o disminución de la presión arterial o aumento durante la administración de Dexametasona.

Debido a la inmunosupresión, el tratamiento con Dexametasona puede causar un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales, parasitarias, oportunistas y fúngicas. Los síntomas de una infección existente o en desarrollo pueden enmascarse y, por lo tanto, pueden complicar el diagnóstico. Las infecciones latentes, como tuberculosis o hepatitis B, pueden ser reactivadas. Si, durante el tratamiento con Dexametasona, tales personas entran en contacto con personas que sufren de sarampión o varicela, debe brindarse el tratamiento preventivo, según corresponda.

En las siguientes enfermedades, la terapia con Dexametasona solo debe realizarse cuando esté estrictamente indicada, y, cuando corresponda, con tratamiento con agentes antiinfecciosos específicos concomitantes:

- Infecciones virales agudas (hepatitis B, herpes zóster, herpes simple, varicela, keratitis herpética).
- Hepatitis activa crónica con HBsAg.
- Aproximadamente 8 semanas antes y hasta 2 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos.
- Micosis sistémica y parasitosis (p. ej. nematodiasis).
- En los pacientes con sospecha o confirmación de estrongiloidiasis, los glucocorticoides pueden provocar la activación y la proliferación del parásito. Poliomieltitis.
- Linfadenitis después de la vacunación con BCG.
- Infecciones bacterianas agudas y crónicas.
- En pacientes con antecedentes de tuberculosis, solo puede ser utilizado bajo protección con agentes tuberculostáticos.

La terapia con Dexametasona se debe realizar cuando está claramente indicada y, si fuera necesario, con una terapia específica adicional en los siguientes casos:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Úlceras gastrointestinales.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hipertensión mal controlada.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos (también anamnésicos), incluidas tendencias suicidas; se recomiendan controles neurológicos o psiquiátricos.
- Glaucoma de ángulo estrecho y abierto; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.
- Úlceras de la córnea y lesiones de la córnea; se recomienda monitorización oftalmológica y terapia concomitante.

Puede producirse bradicardia en dosis altas de Dexametasona.

En altas dosis, debe asegurarse la ingesta adecuada de sodio y potasio y deben controlarse los niveles de potasio sérico.

En pacientes con hipotiroidismo o en pacientes con cirrosis, los corticosteroides presentan un efecto farmacológico aumentado. Su uso en situaciones estresantes (infecciones, traumatismos, cirugía, etc.) puede requerir un aumento de la dosis.

La vacunación con vacunas inactivadas es generalmente posible. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, el éxito de la vacunación puede verse deteriorada con dosis altas de glucocorticoides

Pacientes susceptibles de infectarse con varicela o sarampión y que estén siendo tratados con dosis inmunosupresoras de corticoides deben de ser cuidadosamente advertidos para que eviten la exposición a estos gérmenes.

Debe controlarse la administración conjunta de antibióticos y corticoides puesto que puede diseminar la infección si el germen causante de la misma no es sensible al antibiótico empleado. Cuando se dan dosis elevadas, la administración de antiácidos entre comidas puede ayudar a prevenir la úlcera péptica.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

La vía intraarticular de un corticoide administrado por inyección puede producir efectos sistémicos y locales.

Cada punción puede tener como consecuencia lesiones en los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras periarticulares.

La aplicación infiltrativa/intraarticular de glucocorticoides aumenta el riesgo de infección en el área del tejido o la articulación tratada relacionado con la sustancia.

Las inyecciones repetidas en las articulaciones afectadas por la artrosis pueden acelerar la destrucción de las articulaciones. Deben evitarse las inyecciones directas

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intratendinosas de glucocorticoides, ya que pueden, posteriormente, producir una ruptura de tendón.

La presencia de derrame articular, durante el tratamiento con corticoides, requiere de su examen para excluir un proceso séptico. Un aumento marcado del dolor acompañado por hinchazón local, restricción extensa de movilidad articular, fiebre y malestar es sugestivo de artritis séptica. Si ocurre esta complicación y se confirma el diagnóstico de infección articular, debe instaurarse la terapia antimicrobiana apropiada.

Debe evitarse la inyección de un corticoide en un lugar infectado. Tampoco deben inyectarse en articulaciones inestables. La inyección intraarticular frecuente puede ocasionar lesión de tejidos articulares.

No debe interrumpirse la administración de corticosteroides sistémicos en pacientes que ya están siendo tratados con corticosteroides sistémicos (orales) por otros motivos (p.e. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), pero que no requieren oxígeno suplementario.

Debe tenerse en cuenta que la administración intramuscular presenta un nivel de absorción más lento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (<1 mmol) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con proceso hematológico maligno tras el uso de dexametasona sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben controlar estrechamente y tomar las precauciones apropiadas.

Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o, incluso, ruptura de tendones (en raras ocasiones). Este riesgo es mayor cuando se recetan junto con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, se debe considerar su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR). Estas alteraciones se han reportado tras el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía (ver sección 4.8) que puede conducir a trastornos visuales, incluyendo la pérdida de la visión. El uso prolongado de tratamiento con glucocorticoides sistémicos, incluso a bajas dosis, puede causar coriorretinopatía.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Los corticosteroides únicamente deben administrarse

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo- beneficio.

En mujeres postmenopáusicas dexametasona solución inyectable puede reducir la absorción intestinal de calcio y la actividad de las células formadoras de hueso, lo que podría empeorar una osteoporosis existente.

Debe evitarse la administración de dexametasona 4mg/mL y 8mg/mL por vías no recomendadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

En pacientes diabéticos, durante el tratamiento con Dexametasona se debe considerar un posible aumento en la necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos.

La administración de altas dosis de Dexametasona en pacientes hipertensos con deficiente control, se requiere monitorización regular de la presión arterial.

Los pacientes con hipertensión severa y/o insuficiencia cardíaca deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de deterioro del paciente.

En función de la dosis y la duración del tratamiento, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis debido a la probabilidad de un efecto negativo sobre el metabolismo del calcio. Esto se aplica en especial si existen factores de riesgo concomitantes, como disposición familiar, edad avanzada, estado posmenopáusico, ingesta insuficiente de proteínas y calcio, tabaquismo crónico, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. La prevención consta de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como ejercicio físico. Si la osteoporosis ya está presente, debe considerarse el tratamiento medicinal.

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente (2-3 minutos) demasiado rápido, ya que, particularmente tras la administración rápida, pueden ocurrir efectos secundarios de corto plazo (duración de hasta 3 minutos) e inofensivos en sí mismos en cuanto a hormigueo desagradable o parestesia.

Niños y ancianos

El uso crónico de dexametasona conlleva el riesgo de supresión adrenal y retraso del crecimiento por lo que, durante su empleo en niños debe evaluarse cuidadosamente tanto el crecimiento corporal como su desarrollo.

Después de la administración sistémica de glucocorticosteroides en infantes pretérmino ha sido reportada miocardiopatía hipertrófica, por lo que se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la función y estructura miocárdica, en infantes con administración sistémica de glucocorticosteroides.

Los datos disponibles sugieren efectos adversos a largo plazo en el desarrollo neurológico después del tratamiento temprano (< 96 horas) de bebés prematuros con displasia broncopulmonar a dosis iniciales de 0,25 mg/kg dos veces al día.

En los ancianos debe considerarse que los corticoides pueden inhibir la absorción digestiva del calcio y la actividad osteoblástica, que podrían exacerbar una osteoporosis incipiente o declarada.

También pueden incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial. Debe realizarse una evaluación concreta sobre los beneficios y los riesgos debido al aumento del riesgo de osteoporosis.

Deportistas

Se informa a los deportistas, que este medicamento puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia sobre excipientes

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cada 1 mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	infecciones enmascaradas, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones virales, infecciones micóticas, bacterianas, parasitarias y oportunistas, activación de estrongiloidiasis

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Linfopenia, eosinopenia, policitemia, leucocitosis moderada
	No conocida	síndrome de lisis tumoral en asociación con dexametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias malignas hematológicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea
	Poco frecuentes	reacción alérgica generalizada,
	No conocida	Reacciones anafilácticas graves con arritmia, broncoespasmo, hipo o hipertensión, colapso circulatorio, paro cardíaco, estado de inmunosupresión.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes.
	Poco frecuentes	Amenorrea
	No conocida	Síndrome de abstinencia de esteroides (ver sección 4.4). Crisis de feocromocitoma, retraso del crecimiento en niños
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Polifagia
	Poco frecuentes	Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
	No conocida	Diabetes mellitus, reducción de la tolerancia a la glucosa, retención de sodio y agua, hipopotasemia, episodios de parálisis hipopotasémica (ver sección 4.4), hipocalcemia, alcalosis metabólica. aumento del apetito, aumento de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	No conocida	convulsiones, depresión cuando se interrumpe el tratamiento, euforia, nerviosismo, episodios de manía, insomnio, tendencias suicidas, psicosis, alucinaciones, ansiedad, delirio o confusión.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	No conocida	pseudotumor cerebro (especialmente en niños), epilepsia latente con aumento del riesgo de crisis con epilepsia patente y lipomatosis epidural.
	Poco frecuentes	Hipertensión intracraneal, alteraciones neurológicas, estados psicóticos.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	No conocida	Cardiomiopatía en recién nacidos prematuros.
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas
	No conocida	Coriorretinopatía, visión borrosa, glaucoma, deterioro de los síntomas en úlceras corneales, aumento de la susceptibilidad a inflamaciones virales, bacterianas y fúngicas en el ojo, empeoramiento de inflamaciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación de la esclerótica iatrogénica, exoftalmos
Trastornos vasculares	Frecuentes	Con dosis altas, sofocos
	No conocida	Aumento del riesgo de arteriosclerosis, vasculitis, aumento de la fragilidad capilar.
	Poco frecuentes	Tromboembolismo, edema, hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Con dosis altas: úlcera gástrica
	No conocida	úlceras pépticas, úlceras en el intestino delgado, hemorragias gastrointestinales y perforaciones, molestias gastrointestinales leves tales como náuseas y vómitos, pancreatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia.
	Poco frecuentes	Sudoración

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	No conocida	hipertrichosis, acné, atrofia de la piel, equimosis, estrías rubrae, telangiectasia, petequias,
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular.
	Poco frecuentes	Miastenia
	No conocida	miopatía, debilidad, trastornos en los tendones, tendinitis, ruptura de tendones, osteonecrosis aséptico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.
	No conocida	Retraso en la cicatrización de la herida, se informó predominantemente presión en el lugar de la inyección durante o inmediatamente después de la inyección. La administración por parte de los padres de los productos medicinales, incluido Dexametasona, puede provocar complicaciones, por ejemplo, abscesos intramusculares causados por la jeringa, que pueden quedar ocultas por los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.
<u>Aplicación infiltrativa y terapia intraarticular de las articulaciones pequeñas</u>	No conocida	Pueden producirse irritaciones locales y síntomas de intolerancia sistémica (sensación de calor, dolor que persiste). contaminación cruzada (infección) como así también lesiones en los vasos sanguíneos o los nervios asociadas con la técnica de aplicación.
Trastornos generales	Desconocida	Hipo.
En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.		

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos generales: hipo

Trastornos oculares: visión borrosa (ver también sección 4.4), coriorretinopatía.

Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, necrosis avascular, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipopotasémico, osteoporosis o fracturas óseas, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de la inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones. La inyección local, hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hiperactividad adrenal, por ejemplo: acné, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos y esclerodermia.

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.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína, fenobarbital, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica; requiriéndose un ajuste de la dosis del corticoide. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

La dexametasona puede disminuir los niveles plasmáticos de albendazol con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La efedrina puede disminuir los niveles plasmáticos de dexametasona con posible pérdida del control antiasmático.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina; estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizado con precaución mientras se está tratando con corticoides. Fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salicilatos e indometacina: el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias es mayor.

El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o derivados de la indandiona junto con corticoides, puesto que el efecto anticoagulante puede verse atenuado o aumentado. El ajuste de la dosis del anticoagulante puede ser necesario cuando se administra de manera concomitante. Diferentes estudios han demostrado que, normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipokalemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de los hipoglucemiantes orales o de la insulina o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de esos medicamentos. La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipocalemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos.

La semivida de los glucocorticoides puede extenderse, la acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, primidona, fenitoína o rifampicina (Medicamentos que inducen CYP3A4). Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniacida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, incluso ruptura de tendones (poco frecuente), particularmente en pacientes que reciben corticoterapia prolongada.

Antiácidos: la administración concomitante de aluminio o hidróxido de magnesio puede provocar una reducción en la biodisponibilidad de la dexametasona en pacientes con hepatopatía crónica.

Medicamentos que inhiben CYP3A4, p. ej., ketoconazol e itraconazol: los efectos de los glucocorticoides pueden verse reforzados.

La dexametasona es un inductor moderado de CYP3A4.

Lapatinib: La Coadministración de dexametasona y lapatinib (un sustrato de CYP3A4), una tirosina inhibidor de la cinasa, puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por lapatinib. Los pacientes deben ser adecuadamente monitoreados.

Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse y, por lo tanto, la eficacia puede reducirse.

Inhibidores de la ECA: aumento del riesgo para el desarrollo de los cambios en el recuento sanguíneo.

Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede verse reforzado por déficit de potasio.
Laxantes: la excreción de potasio puede verse aumentada.

Productos medicinales que causan hipocalcemia: la hipocalcemia es un factor que favorece la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (en particular, torsades de pointes) y aumenta la toxicidad de algunos productos medicinales, por ejemplo, la digoxina. Por lo tanto, los productos medicinales que pueden causar hipocalcemia están involucrados en un gran número de interacciones. Esto incluye diuréticos que provocan hipocalcemia, administrados solos o combinados, laxantes estimulantes, glucocorticoides, tetracosactida y anfotericina B (administración IV). Monitoreo de potasio en suero con corrección, de ser necesario.

Relajantes musculares no despolarizantes: la relajación muscular puede verse prolongada.

Atropina, otros anticolinérgicos: es posible ver aumentos adicionales de la presión intraocular tras el uso concomitante de Dexametasona.

Praziquantel: disminución de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento, debido a un aumento en el metabolismo hepático de praziquantel por Dexametasona.

Postergar la administración de los dos productos medicinales durante, al menos, una semana.

Cloroquina, hidroxiclороquina, mefloquina: existe un mayor riesgo de sufrir miopatías y cardiomiopatías.

Somatropina: la acción de la somatropina puede reducirse.

Protirelina: el aumento en los niveles de TSH puede reducirse tras la administración de protirelina.

Inmunosupresores: aumento de la susceptibilidad a la infección y posible empeoramiento o manifestación de infecciones latentes. Además, para la ciclosporina: los niveles en sangre de ciclosporina aumentan. Existe un mayor riesgo de convulsiones cerebrales.

Efecto en los métodos de prueba: las reacciones cutáneas a las pruebas de alergia pueden ser suprimidas.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento puede alterar los valores en:

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa y disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.
- Orina: aumento de la glucosa.
- Pruebas cutáneas: tuberculina y pruebas con parche para alergia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados en el radicado inicial.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 INDOMETACINA

Expediente : 32675
Radicado : 20181190798
Fecha : 18/09/2018
Interesado : PROCAPS S.A. / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Principio activo:

Cada capsula blanda contiene 25 mg de Indometacina

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica allegada por el interesado mediante radicado No 20181190798 (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y otras), para el producto INDOMETACINA 25 MG, CAPSULA BLANDA, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo INDOMETACINA 25 mg, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN: cada cápsula blanda contiene 25 mg de Indometacina

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula blanda

INDICACIONES:

Antiinflamatorio no esteroide de segunda línea para pacientes mayores de 14 años en:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tratamiento de los estadios activos en enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y osteoartritis.
- Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.
- Tratamiento sintomático de procesos musculoesqueléticos agudos, tales como bursitis, tendinitis o sinovitis.
- Tratamiento de inflamaciones, dolor y tumefacciones postraumáticas

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de urticaria, asma u otras reacciones de tipo alérgico provocados por tomar este medicamento o sustancias con actividad similar como: ASA u otros AINES
- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación durante el tratamiento previo con AINES.
- Úlcera péptica activa, antecedentes de úlcera péptica o hemorragia recurrente (2 o más episodios distintos de hemorragia o ulceración).
- Insuficiencia hepatocelular severa.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Niños menores de 14 años.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el caso de revascularización coronaria con injerto (CABG).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La aparición de efectos indeseables se puede minimizar usando la dosis más baja posible durante el tratamiento y utilizándolo durante el periodo más breve posible para aliviar los síntomas.

Debe evitarse el uso concomitante de Indometacina con otros AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (cox-2).

Los pacientes con asma asociada a rinitis crónica, urticaria, sinusitis crónica y/o poliposis nasal tienen un riesgo mayor de manifestaciones alérgicas al tomar ácido acetilsalicílico y/o antiinflamatorios no esteroideos.

La administración de este medicamento puede provocar un ataque de asma, especialmente en sujetos alérgicos al ácido acetilsalicílico o a un AINE

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación aumenta con la dosis utilizada en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforación gástrica, así como en pacientes de edad avanzada. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse con la posología más baja posible. Se debe considerar la terapia protectora de la mucosa (p. ej., misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones) para estos pacientes. Los pacientes con antecedentes gastrointestinales, especialmente los

pacientes de edad avanzada deben informar cualquier síntoma inusual (especialmente sangrado gastrointestinal), desde el inicio del tratamiento.

Estrategias para minimizar los riesgos gastrointestinales en pacientes tratados con AINES:

- Use la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible.
- Evite la administración de más de un AINE a la vez.
- Evite el uso en pacientes con mayor riesgo, a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de hemorragia. Para tales pacientes, así como para aquellos con sangrado gastrointestinal activo, considere terapias alternativas distintas a los AINES.
- Permanezca alerta a los signos y síntomas de ulceración y sangrado gastrointestinal durante la terapia con indometacina.
- Si se sospecha un evento adverso gastrointestinal grave, inicie de inmediato la evaluación y el tratamiento, y suspenda indometacina.
- En el contexto del uso concomitante de aspirina en dosis bajas para la profilaxis cardíaca, vigile a los pacientes en forma estricta para detectar evidencia de hemorragia gastrointestinal.

Usar con precaución en caso de trastornos psíquicos, epilepsia, enfermedad de Parkinson, la indometacina podría en algunos casos agravar estas condiciones;

Durante el tratamiento prolongado, se recomiendan exámenes oftalmológicos periódicos, ya que se han notificado anomalías en la retina, incluidos depósitos en la mácula y la córnea, que requieren la interrupción del tratamiento. Estar atentos a la percepción de niebla visual como síntoma de alerta.

Es necesario un control cuidadoso de la función hepática, especialmente en pacientes con anomalías en las pruebas hepáticas. El empeoramiento o los cambios persistentes en las pruebas de función hepática requieren la interrupción del tratamiento.

En caso de cefaleas persistentes a pesar de la reducción de las dosis, suspender el tratamiento.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras) no deben tomar este medicamento.

Riesgo cardiovascular

- **Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales.**
- **El riesgo se relaciona con la duración del uso de este producto.**
- **Los pacientes con enfermedad cardiovascular existente o factores de riesgo para dicha enfermedad pueden tener un mayor riesgo.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Embarazo**

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINES puede afectar el curso del embarazo y/o el desarrollo del embrión o feto.

- **Riesgos asociados al uso durante el 1er trimestre**

El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumenta de menos del 1 % en la población general a aproximadamente el 1,5 % en las personas expuestas a los AINES. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento.

- **Riesgos asociados con el uso desde la semana 12 de amenorrea hasta el nacimiento:**

A partir de la semana 12 de amenorrea y hasta el nacimiento, todos los AINES, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, pueden exponer al feto a deterioro de la función renal o puede observarse oligohidramnios (puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible cuando se interrumpe el tratamiento), incluso anamnios en especial durante una exposición prolongada.

El recién nacido puede presentar insuficiencia renal (reversible o no), especialmente en caso de exposición tardía y prolongada (con riesgo de hiperpotasemia retardada grave). La constricción del conducto arterioso puede ocurrir durante el segundo trimestre (generalmente reversible al suspender el tratamiento).

- **Riesgos asociados con el uso más allá de la semana 24 de amenorrea y hasta el nacimiento:**

Después de la semana 24 de amenorrea, los AINES pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión arterial pulmonar) y provocar insuficiencia cardíaca derecha fetal o neonatal o incluso la muerte fetal in útero.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden presentar:

- Un alargamiento del tiempo de sangrado debido a una acción antiagregante que puede ocurrir incluso después de la administración de dosis muy bajas del fármaco.
- Inhibición de las contracciones uterinas que dan como resultado un parto retrasado o prolongado.

En conclusión, a menos que sea absolutamente necesario, este medicamento no debe recetarse a mujeres que planean un embarazo o durante los primeros 5 meses de embarazo (primeras 24 semanas de amenorrea). Si este medicamento se administra a una mujer que desea quedar embarazada o que tiene menos de seis meses de embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible. Se desaconseja la ingesta prolongada.

A partir de la semana 24 de amenorrea está contraindicada cualquier toma de este medicamento, incluso ocasionalmente. El uso involuntario a partir de esta fecha justifica monitorización cardíaca y renal, fetal y/o neonatal según el tiempo de exposición

- **Lactancia**

Este medicamento no se recomienda para mujeres que amamantan. Los AINES pasan a la leche materna.

- **Fertilidad**

Como todos los AINES, el uso de este medicamento puede alterar temporalmente la fertilidad femenina al afectar la ovulación; por lo tanto, no se recomienda para mujeres que

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deseen concebir un hijo. En mujeres que tengan dificultad para concebir o que se sometan a pruebas de fertilidad, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Advertir a los pacientes de la posible aparición de somnolencia, mareos y alteraciones visuales

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

Adultos y adolescentes mayores de 14 años

Se aconseja tomar Indometacina cápsulas en medio de una comida para mejorar la tolerancia digestiva.

Dosis:

Use la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos de tratamiento de cada paciente. Después de observar la respuesta a la terapia inicial con indometacina, la dosis y la frecuencia deben ajustarse para adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente. Las reacciones adversas generalmente parecen correlacionarse con la dosis de indometacina, por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para determinar la dosis efectiva más baja para el paciente.

· Tomar de 2 a 6 cápsulas de 25 mg (50 a 150 mg de indometacina) al día, en dosis fraccionadas, moduladas según la respuesta y tolerancia del paciente.

En pacientes que sufren rigidez nocturna o matutina, por la noche a la hora de acostarse, es posible una dosis mayor de hasta 100 mg de indometacina.

· La posología puede alcanzar excepcionalmente las 8 cápsulas (200 mg de indometacina) al día, especialmente en el caso de artritis microcristalina: 150 a 200 mg/día de indometacina en dosis fraccionadas hasta que remita la crisis.

Las dosis superiores a esta cantidad generalmente no aumentan la eficacia del fármaco. Después de que la fase aguda de la enfermedad esté bajo control, se debe intentar reducir la dosis diaria repetidamente hasta que el paciente esté recibiendo la dosis efectiva más baja o se suspenda el medicamento

Se debe considerar una reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de insuficiencia renal.

Población geriátrica:

Indometacina debe usarse con mayor cuidado en adultos mayores dado que presentan un mayor riesgo de reacciones adversas a los AINES, en particular hemorragia gastrointestinal y perforaciones que pueden ser mortales

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía oral

INTERACCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Riesgo relacionado con la hiperpotasemia

Ciertos fármacos pueden promover la aparición de hiperpotasemia tales como sales de potasio, diuréticos hiperpotasémicos, inhibidores de la enzima convertidora de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima.

La combinación de indometacina con estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Este riesgo es particularmente alto con los diuréticos ahorradores de potasio, especialmente cuando se combinan entre sí o con sales de potasio, mientras que la combinación de un inhibidor de la ECA y un AINE tiene un riesgo menor.

La administración simultánea de indometacina con los siguientes productos requiere un seguimiento riguroso del estado clínico y biológico del paciente.

Combinaciones no recomendadas

- + Otros AINES: Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.
- + Ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias (≥ 1 g por dosis y/o ≥ 3 g por día), y a dosis analgésicas o antipiréticas (≥ 500 mg por dosis y/o < 3 g por día): Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.
- + Anticoagulantes orales: Aumento del riesgo de sangrado por anticoagulantes orales (agresión de la mucosa gastroduodenal por AINES). Los AINES pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina. Si la asociación no se puede evitar, realizar estrecha vigilancia clínica y biológica.
- + Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y afines (a dosis curativas y/o en ancianos): Aumento del riesgo de sangrado (inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal por los AINES). Si la asociación no se puede evitar, realizar estrecha vigilancia clínica.
- + Litio: Aumento de la litemia que puede alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal de litio). Si es necesario, controle de cerca los niveles de litio y ajuste la dosis de litio durante la combinación y después de suspender el AINE.
- + Metotrexato (utilizado a dosis superiores a 20 mg/semana): Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal de metotrexato por los fármacos antiinflamatorios).
- + Pemetrexed (pacientes con función renal de baja a moderada, aclaramiento de creatinina entre 45ml/min y 80ml/min): Riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución del aclaramiento renal por los AINES).

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

- + Diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II: Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ancianos y/o deshidratados) por reducción del filtrado glomerular (inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por AINE). Además, reducción del efecto antihipertensivo. Se indica hidratar al paciente y controlar la función renal al inicio del tratamiento.
- + Heparinas: Aumento del riesgo de sangrado (inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal por los AINE). Seguimiento clínico periódico. No exceder el tratamiento con AINES.
- + Metotrexato, utilizado a dosis bajas (menores o iguales a 20 mg/semana): Aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato (disminución del aclaramiento renal de metotrexato por los fármacos antiinflamatorios). Control semanal del hemograma durante las primeras semanas de la asociación. Mayor vigilancia en caso de deterioro (incluso leve) de la función renal, así como en ancianos.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- + Tópicos gastrointestinales, antiácidos y carbón (diosmectita, gel de hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio, hidrotalcita, magaldrato): Disminución de la absorción digestiva de indometacina. Retire los tópicos gastrointestinales y los antiácidos, al suministrar la indometacina (más de 2 horas, si es posible).
- + Pemetrexed (pacientes con función renal normal): Riesgo de aumento de la toxicidad de pemetrexed (disminución del aclaramiento renal por los AINE). Vigilancia biológica de la función renal.

Asociaciones a tener en cuenta

- + Ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes (desde 50 mg hasta 375 mg al día en 1 o más tomas): Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo.
- + Glucocorticoides (excepto hidrocortisona en terapia sustitutiva): Aumento del riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinal.
- + Medicamentos antiplaquetarios e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS): Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- + Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (dosis preventivas): Mayor riesgo de sangrado.
- + Betabloqueantes (excepto esmolol): Reducción del efecto antihipertensivo (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por AINE y retención de agua y sodio con AINE pirazol).
- + Deferasirox: Mayor riesgo de sangrado ulcerogénico y digestivo

REACCIONES ADVERSAS

- **Efectos gastrointestinales:** Los efectos secundarios más frecuentemente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforaciones o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINES

Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, estomatitis ulcerosa, dolor abdominal, melena, hematemesis, exacerbación de rectocolitis o enfermedad de Crohn tras la administración de AINES. Con menor frecuencia se ha observado gastritis y también se han notificado casos de pancreatitis con una frecuencia desconocida.

- **Hepatotoxicidad:** Se han notificado elevaciones de ALT o AST (tres o más veces el límite superior normal en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con AINES en ensayos clínicos. Además, se han informado casos raros, a veces fatales, de daño hepático grave, que incluyen hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de advertencia de hepatotoxicidad (p. ej., náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas "similares a la gripe"). Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con una enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción cutánea, etc.) suspenda indometacina inmediatamente y realice una evaluación clínica del paciente.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:** Se requiere un seguimiento y recomendaciones adecuadas en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca leve a moderada, dado que se han notificado casos de retención de líquidos, edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINES.

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ciertos AINES (especialmente cuando se usan en dosis altas y durante un período prolongado) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Actualmente no hay datos suficientes para descartar este riesgo con el uso de indometacina.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o antecedentes de accidente cerebrovascular (incluido el ataque isquémico transitorio) no deben ser tratados con indometacina, o hacerlo únicamente después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio.

Hipertensión: Los AINES, incluida la indometacina, pueden provocar aparición de hipertensión nueva o un empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa, pueden tener una respuesta deficiente a estas terapias cuando toman AINES.

Estado posterior a la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria: Dos grandes ensayos clínicos controlados de un AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10 a 14 días posteriores a esta cirugía, encontraron una mayor incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINES están contraindicados en el contexto de cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria.

Pacientes post infarto agudo de miocardio: Los estudios observacionales realizados han demostrado que los pacientes tratados con AINES en el período post-infarto, tienen un mayor riesgo de reinfarto, muerte relacionada con enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas a partir de la primera semana de tratamiento. Evite el uso de indometacina en pacientes con un infarto de miocardio reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares recurrentes. Si se usa indometacina en pacientes con un infarto de miocardio reciente, controle a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

- **Reacciones de hipersensibilidad:** La indometacina se ha asociado con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin hipersensibilidad conocida a la indometacina y en pacientes con asma sensible a la aspirina. Efectos a nivel Respiratorio: asma, dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar. Efectos generales: angioedema, shock anafiláctico.
- **Reacciones de la piel:** Muy raramente se han observado reacciones ampollasas (incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell). También se ha

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

informado: erupción cutánea, urticaria, prurito, dermatitis exfoliativa, vasculitis, eritema nodoso. La incidencia de estos efectos adversos parece ser mayor al inicio del tratamiento, siendo el tiempo de aparición, en la mayoría de los casos, durante el primer mes de tratamiento.

La cápsula de indometacina debe suspenderse tan pronto como aparezca una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Excepcionalmente se han notificado casos de fotosensibilización.

- **Efectos renales:** Puede presentarse retención de líquidos, hiperpotasemia, Insuficiencia renal aguda (IRA) funcional en pacientes con factores de riesgo, daño renal orgánico que puede dar lugar a una IRA: se han notificado casos aislados de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

Toxicidad renal: La administración a largo plazo de AINES ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal alterada, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, síndrome nefrótico, nefropatía lúpica, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINE suele ir seguida de la recuperación al estado previo al tratamiento

Evite el uso de indometacina en pacientes con enfermedad renal avanzada a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la función renal. Si la indometacina se usa en pacientes con enfermedad renal avanzada, controle a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función renal.

- **Retención de agua y sodio:** con posibilidad de edema, hipertensión o aumento de la hipertensión, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. El seguimiento clínico es necesario desde el inicio del tratamiento en caso de hipertensión o insuficiencia cardíaca. Es posible una disminución del efecto de los antihipertensivos.
- **Hiperpotasemia:** Se han informado aumentos en la concentración sérica de potasio, incluida la hiperpotasemia, con el uso de AINE, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado de hiporreninemia-hipoaldosteronismo. Tanto la indometacina como los diuréticos ahorradores de potasio pueden estar asociados con niveles elevados de potasio sérico. Se deben considerar los efectos potenciales de la indometacina y los diuréticos ahorradores de potasio sobre los niveles de potasio y la función renal cuando estos agentes se administran simultáneamente. También existe riesgo de hiperpotasemia favorecida por patología diabética o en pacientes con tratamiento concomitante con medicamentos hiperpotasémicos. En estas circunstancias, se debe realizar un control regular del potasio sérico.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Efectos sobre el sistema nervioso central:** La indometacina puede causar dolores de cabeza, mareos, astenia. El dolor de cabeza que persiste a pesar de la reducción de la dosis requiere la suspensión del tratamiento con indometacina. Con poca frecuencia, se puede presentar confusión mental, síncope, somnolencia, insomnio, ansiedad, convulsiones, coma, neuropatía periférica, movimientos involuntarios, debilidad muscular, trastornos psíquicos con delirio, alucinaciones, episodios psicóticos.

Indometacina puede agravar la depresión u otros trastornos psiquiátricos, la epilepsia y el parkinsonismo, y debe usarse con mucha precaución en pacientes con estas afecciones. La mayoría de las veces estos efectos son transitorios o desaparecen después de la reducción de la dosis. Suspender Indometacina si se desarrollan reacciones adversas graves en el SNC.

- **Efectos oculares:** Se han observado depósitos corneales y trastornos retinianos, incluidos los de la mácula, en algunos pacientes que habían recibido un tratamiento prolongado con Indometacina. Es aconsejable suspender la terapia si se observan dichos cambios. La visión borrosa puede ser un síntoma significativo y justifica un examen oftalmológico completo. Dado que estos cambios pueden ser asintomáticos, es deseable un examen oftalmológico a intervalos periódicos en pacientes que reciben terapia prolongada.
- **Hematológicos:** Se ha producido anemia en pacientes tratados con AINES. Esto puede deberse a una pérdida de sangre oculta o macroscópica, retención de líquidos o un efecto descrito de forma incompleta sobre la eritropoyesis, evidenciándose leucopenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea, anemia hemorrágica o anemia hemolítica. En raras ocasiones, agranulocitosis e hipoplasia de la médula ósea.

Los AINES, incluida la indometacina, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. Las condiciones comórbidas, como los trastornos de la coagulación o el uso concomitante de warfarina, otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina), inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) pueden aumentar este riesgo. Supervise a estos pacientes en busca de signos de sangrado

- **Otros eventos adversos:** Alopecia, cambios en los senos (aumento de volumen y sensibilidad) o ginecomastia, sangrado vaginal, trastornos de la audición, raramente sordera, sofocos, sudoración excesiva, fiebre, epistaxis.
- **Enmascaramiento de la inflamación y la fiebre:** La actividad farmacológica de indometacina para reducir la inflamación y posiblemente la fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos de diagnóstico para detectar infecciones.
- **Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS):** Se ha informado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINE como indometacina. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. DRESS normalmente, aunque no

Acta No. 13 de 2023 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Debido a que este trastorno es variable en su presentación, pueden estar involucrados otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, suspenda indometacina y evalúe al paciente inmediatamente

CONDICIÓN DE VENTA:

Con fórmula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA: 5.2.0.0.N10

3.1.13.2 DICLOFENACO DIETILAMONIO

Expediente : 20034594

Radicado : 20181208334

Fecha : 10/10/2018

Interesado : LABORATORIOS RETY DE COLOMBIA S.A.S RETYCOL S.A.S / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA DE FABRICACIÓN NACIONAL

Composición:

Cada 100g de solución diclofenaco dietilamonio 1,16 g. Equivalente a diclofenaco potásico 1g

Forma farmacéutica: solución tópica (spray)

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo DICLOFENACO DIETILAMONIO, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN: Cada 100 g de solución tópica contienen 1,16 g de Diclofenaco dietilamonio equivalente a 1,0 g de Diclofenaco potásico.

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

FORMA FARMACÉUTICA: Solución tópica (spray)

INDICACIONES:

Alivio de la inflamación, dolor y edema en caso de inflamaciones de origen traumático de los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Pacientes a quienes el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroides (AINES), les causen reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda.
- No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Evitar el uso concomitante con otros AINES, el ácido acetil salicílico u otros medicamentos que contienen diclofenaco, sean administrados por vía tópica o sistémica; ya que puede aumentarse la incidencia de efectos sistémicos.
- Usar con precaución en Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min.), Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante del ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- No aplicar diclofenaco en piel enferma o con heridas abiertas o en piel con czema.
- No utilizar el producto con vendas oclusivas ni cubrir el área tratada con vendas o gasas.
- Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas nariz y boca.
- No usar sobre áreas grandes de la piel, la probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios a nivel sistémico por la aplicación tópica de diclofenaco es baja comparada con la frecuencia presentada en pacientes que usan diclofenaco a nivel oral; sin embargo, pueden presentarse efectos secundarios sistémicos cuando se aplica a grandes superficies cutáneas y por periodos prolongados.
- No usar simultáneamente con otros productos (incluyendo medicamentos tópicos, cremas solares, lociones, hidratantes y cosméticos) en el mismo sitio de piel.
- Usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad o insuficiencia renal o hepática, estos pacientes deben consultar al médico antes de usar el producto. Existen antecedentes de reportes de hepatitis con el uso tópico de diclofenaco.
- Suspenda el uso del producto si se desarrolla rash.
- Puede producir broncoespasmo en pacientes que sufren de asma bronquial o enfermedades alérgicas.
- Prestar especial atención y consultar al médico antes de usar el producto si: a) está embarazada o está lactando. b) tiene asma o sufre de alergias. c) tiene o ha tenido enfermedad del hígado o de los riñones, existen reportes de hepatitis con el uso de

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- diclofenaco tópico. d) tiene o ha tenido úlcera péptica, perforación o sangrado gástrico, existe la posibilidad de sangrado o perforación de úlcera gastrointestinal.
- Los AINES pueden asociarse con un incremento de riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar por altas dosis o por la prolongación del tratamiento.
 - Este producto debe ser usado para aliviar los síntomas durante el menor tiempo necesario. si los síntomas no mejoran o empeoran, suspender el uso y consultar al médico.
 - Existe cierta posibilidad de sangrado gastrointestinal en usuarios de diclofenaco dietilamina tópico 1,16% en pacientes con antecedentes significativos de úlcera. Debe ser utilizado con precaución por los pacientes bajo medicación para úlceras pépticas activas en el estómago o el duodeno (p. ej., bomba de protones inhibidores o antagonistas de los receptores de histamina H2).
 - Ocasionalmente puede ocurrir irritación local, eritema, prurito o dermatitis con diclofenaco dietilamina tópico. Puede presentarse fotosensibilidad de la piel, descamación, decoloración y ampollas o vesículas, también se han reportado erupciones en casos aislados. Los pacientes deben ser advertidos contra el exceso exposición a la luz solar para reducir la incidencia de fotosensibilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: Dado que no se ha adquirido experiencia con diclofenaco dietilamina en el embarazo, no es recomendado para su uso en estas circunstancias. Está contraindicado durante el último trimestre del embarazo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal fetal con oligohidramnios posterior y/o cierre prematuro del conducto arterioso.

Lactancia: Se desconoce si el diclofenaco tópico se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución porque muchos fármacos se excretan en la leche humana. El diclofenaco solo debe usarse durante la lactancia si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el recién nacido. Si existen razones de peso para utilizarlo, no debe aplicarse en mamas ni debe usarse en una dosis alta o por un período de tiempo más largo del recomendado. Las mujeres lactantes deben consultar a su médico antes de usar el producto.

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO

Adultos y adolescentes mayores de 18 años:

Deben aplicarse en el área afectada 3 o 4 veces al día y frotarse suavemente sobre la piel. No debe usarse más de 4 veces en 24 horas. La duración del tratamiento depende del curso natural de la cicatrización, el reposo y también de la respuesta clínica.

No debe usarse durante más de 7 días para lesiones musculares y articulares, a menos que lo recomiende un médico. Si la afección no mejora o empeora dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento, los pacientes deben consultar a su médico para descartar una causa subyacente alternativa del dolor.

No se ha autorizado una indicación para uso pediátrico en menores de 18 años

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población geriátrica:

No hay peligros específicos asociados con el uso geriátrico de diclofenaco dietilamina.

Vía de Administración

Solo para uso tópico.

La cantidad necesaria depende del tamaño de la zona adolorida. Después de la aplicación, las manos deben limpiarse con un pañuelo y luego lavarse. Los pacientes deben esperar hasta que el gel se seque antes de ducharse o bañarse.

INTERACCIONES

No se han establecido interacciones con otros medicamentos, debido a que los niveles plasmáticos son muy bajos después de la aplicación tópica.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy frecuente ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Erupción pustulosa.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Asma.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), erupción cutánea, eritema, eczema, prurito.

Raros: Dermatitis ampollosa.

Muy raras: reacción de fotosensibilidad

CONDICIÓN DE VENTA:

Venta libre sin formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA

5.2.0.0.N30

Siendo las 16:00 del día 10 de agosto de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2023 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16