

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 09 DE 2024**

**SESIÓN ORDINARIA 17, 18 Y 19 DE JULIO DE 2024**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.3 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  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

**2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 08 de 2024 SEM

**3. TEMAS A TRATAR**

Acta No. 09 de 2024 SEM

*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.3 Producto Nuevo

##### 3.1.3.1 GLIPTANEX® DUO 50/850 MG

Expediente : 20199583  
Radicado : 20211054263 / 20241015231  
Fecha : 24/01/2024  
Interesado : EXELTIS SAS

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- 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 siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un 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.

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p.ej. Tiazolidindionas) 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 ppar.

- Gliptanex® Duo está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011282 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 Primera parte numeral 3.1.3.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado No. 20241015231

Acta No. 09 de 2024 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 y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023 Primera parte numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

- 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 siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.
- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un 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.
- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p.ej. Tiazolidindionas) 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 ppar.
- Gliptanex® Duo está indicado 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:**

**Está contraindicado en pacientes con:**

- Diabetes tipo 1.
- Daño renal severo (TFGE <30 ML/MIN/1.73M2)
- Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
- Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

**Gliptanex® Duo debe descontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.**

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Gliptanex® Duo no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de 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, Gliptanex® Duo y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la 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. Gliptanex® Duo está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe  $<30\text{mL/min/1,73m}^2$ .

**Antes del inicio de la terapia con Gliptanex® Duo y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal.** 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 Gliptanex® Duo si hay evidencia de daño renal.

**Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina:** Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Clorhidrato de sitagliptina:** Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se conoce que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (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. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Gliptanex® Duo. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo 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. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Gliptanex® Duo, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

**Penfigoide ampolloso:** Se han reportado casos postmercadeo 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 descontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Gliptanex® Duo. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Gliptanex® Duo deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

**Clorhidrato de Metformina: Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Gliptanex® Duo; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$  µg/mL. 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 médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. 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 enfermedad hepática. 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 descontinuar la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico. El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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). 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.

**Hipoglucemia:** 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  $\beta$ -adrenérgicos.

**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 intravenosa, 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Glomerular (TFGe)  $\geq 30$  a  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, debe descontinuar temporalmente la administración de Gliptanex® Duo 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 es aceptable.**

**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 Gliptanex® Duo, el fármaco debe ser descontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Gliptanex® Duo en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

**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 Gliptanex® Duo.

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Gliptanex® Duo debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

**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 descontinuar la metformina o con un suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Gliptanex® Duo, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente. 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 Gliptanex® Duo que desarrolla anomalías 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Gliptanex® Duo 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 Gliptanex® Duo y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Gliptanex® Duo una vez resuelto el episodio agudo.

**Gliptanex® Duo 50/850mg comprimidos recubiertos contiene lactosa.** 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. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Gliptanex® Duo 50/1000mg comprimidos recubiertos NO contiene lactosa.

**Embarazo y lactancia:** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento durante el embarazo o si está amamantando.

**Conducción y uso de máquinas:** Este medicamento tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado mareos y somnolencia con sitagliptina, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tomar este medicamento en combinación con medicamentos llamados

sulfonilureas o con insulina puede causar hipoglucemia, lo que puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

**Niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de Gliptanex® Duo en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

#### **Reacciones adversas:**

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

#### **Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:**

##### **Terapia Inicial:**

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Tabla 1**  
**Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina**  
**Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes**  
**recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo)<sup>†</sup>**

|              | Número de pacientes (%) |                                |                                                     |                                                                                 |
|--------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|              | Placebo                 | Sitagliptina<br>100 mg<br>q.d. | Metformina<br>500 o 1000<br>mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. *<br>Metformina 500 o 1000 mg<br>b.i.d. <sup>††</sup> |
|              | N = 176                 | N = 179                        | N = 364                                             | N = 372                                                                         |
| Diarrea      | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                        | 12 (3.3)                                            | 13 (3.5)                                                                        |
| Nausea       | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                        | 9 (2.5)                                             | 6 (1.6)                                                                         |
| Dispepsia    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                        | 4 (1.1)                                             | 5 (1.3)                                                                         |
| Flatulencia  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                        | 2 (0.5)                                             | 5 (1.3)                                                                         |
| Vómito       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                        | 1 (0.3)                                             | 4 (1.1)                                                                         |
| Cefalea      | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                        | 4 (1.1)                                             | 5 (1.3)                                                                         |
| Hipoglicemia | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                        | 2 (0.5)                                             | 4 (1.1)                                                                         |

\* población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

#### Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

#### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

**Tabla 2**  
**Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada<sup>†</sup>**

|                              | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                              | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina ≥1500 mg diario                             | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario |
|                              | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N= 237                                                           | N= 464                                                |
| Hipoglicemia                 | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Diarrea                      | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                              |
| Náusea                       | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Vómito                       | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                               |
| Dolor abdominal <sup>‡</sup> | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                              |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal.

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%).

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPARγ:

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en ≥ 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) 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%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas reportadas en ≥ 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 en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

**Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:** En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina ≥1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### **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).

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:**

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Metformina:**

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

#### **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  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) 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  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo).

La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron 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  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población general.

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 la línea base, la incidencia de hipoglicemia 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 malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### **Experiencias Post-mercadeo:**

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de sitagliptina, uno de los componentes de Gliptanex® Duo. Esas reacciones han sido reportadas cuando Gliptanex® Duo o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso; infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

#### **Interacciones:**

**Sitagliptina y metformina** La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con Gliptanex® Duo; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Gliptanex® Duo, sitagliptina y metformina.

#### **Sitagliptina**

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2.

Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (Cmax, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la pglucoproteína.

No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

#### **Clorhidrato de metformina**

**Gliburida:** En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina.

Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

**Furosemida:** Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la Cmax de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina.

Cuando se administró con metformina, la Cmax y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

**Nifedipino:** Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la Cmax y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (Tmax) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Medicamentos que reducen la depuración de metformina:** El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

**Otros:** Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida.

Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Sitagliptina + Metformina, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

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

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

**Vía de administración:** oral

**Dosificación y grupo etario**

La dosificación de la terapia antihiperglucémica con Gliptanex® Duo se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

En general, Gliptanex® Duo se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

**Recomendaciones para la Dosificación**

La dosis inicial de GLIPTANEX®DUO se debe basar en el régimen actual del paciente.

GLIPTANEX®DUO se debe administrar dos veces al día con las comidas.

GLIPTANEX®DUO tabletas recubiertas está disponible en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

**Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:** Para pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de GLIPTANEX®DUO es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:** En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, se puede iniciar la dosis con GLIPTANEX®DUO en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina o una sulfonilúrea:** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, o un agonista PPAR $\gamma$  (p.ej. tiazolidinedionas):** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, metformina, o insulina:** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de GLIPTANEX®DUO en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a GLIPTANEX®DUO. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

**Recomendaciones para el uso en daño renal:**

Evaluar la función renal antes de iniciar GLIPTANEX®DUO y periódicamente después.

GLIPTANEX®DUO está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $<30\text{mL/min/1,73m}^2$ .

GLIPTANEX®DUO no se recomienda en pacientes con una TFGe  $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$  y  $<45\text{mL/min/1,73m}^2$  porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto GLIPTANEX®DUO de combinación fija.

**Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste iodado:**

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descontinuar GLIPTANEX®DUO en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con una TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  a  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste iodado intra-arterial. Reevaluar la TFG<sub>e</sub> 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie GLIPTANEX®DUO si la función renal es aceptable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N20

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                                                                         | FORMA FARMACÉUTICA | CONCENTRACIÓN  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|
| A10BD07 | SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO | TABLETA RECUBIERTA | 50 mg + 850 mg |

Adicionalmente; la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Primera parte numeral 3.1.3.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto GLIPTANEX® DUO 50/850 MG, del titular Exeltis S.A.S. y fabricado por LABORATORIOS LICONSA S.A. frente al producto de referencia Janumet® 50/850 MG, fabricado por Merck Sharp & Dhome.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20241015231.

### 3.1.3.2 GLIPTANEX® DUO 50/1000 MG

Expediente : 20199584  
Radicado : 20211054268 / 20241015194  
Fecha : 24/01/2024  
Interesado : EXELTIS SAS

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- 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 siguen en tratamiento con

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un 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.

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p.ej. Tiazolidindionas) 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 ppar.

- Gliptanex® Duo está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011283 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 Primera parte numeral 3.1.3.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado No. 20241015194

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023 Primera Parte, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

- 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 siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Gliptanex® Duo está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p.ej. Tiazolidindionas) 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 ppar.

- Gliptanex® Duo está indicado 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:**

**Está contraindicado en pacientes con:**

- Diabetes tipo 1.
- Daño renal severo (TFGE  $<30 \text{ ML/MIN/1.73M}^2$ )
- Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
- Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Gliptanex® Duo debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

#### **Precauciones y advertencias:**

Gliptanex® Duo no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de 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, Gliptanex® Duo y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

**Monitoreo de la 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. Gliptanex® Duo está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe  $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

Antes del inicio de la terapia con Gliptanex® Duo y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal. 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 Gliptanex® Duo si hay evidencia de daño renal.



**Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina:** Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Clorhidrato de sitagliptina:** Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se conoce que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (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. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

**Reacciones de Hipersensibilidad:** Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Gliptanex® Duo. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo 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. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Gliptanex® Duo, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

**Penfigoide ampolloso:** Se han reportado casos postmercado 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 Gliptanex® Duo. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Gliptanex® Duo deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

**Clorhidrato de Metformina: Acidosis láctica:** La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Gliptanex® Duo; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre ( $>5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5$   $\mu$ g/mL.

Acta No. 09 de 2024 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. 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 enfermedad hepática. 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. 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). 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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

**Hipoglucemia:** 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  $\beta$ -adrenérgicos.

**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 intravenosa, 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)  $\geq 30$  a  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Gliptanex® Duo 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 es aceptable.

**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 Gliptanex® Duo, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

**Procedimientos quirúrgicos:** Se debe suspender temporalmente el uso de Gliptanex® Duo en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

**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 Gliptanex® Duo.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Disfunción hepática:** Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Gliptanex® Duo debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

**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 suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Gliptanex® Duo, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente. 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 Gliptanex® Duo que desarrolla anomalías 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 Gliptanex® Duo 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 Gliptanex® Duo y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Gliptanex® Duo una vez resuelto el episodio agudo.

**Gliptanex® Duo 50/850mg comprimidos recubiertos contiene lactosa.** 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. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Gliptanex® Duo 50/1000mg comprimidos recubiertos NO contiene lactosa.

**Embarazo y lactancia:** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar este medicamento durante el embarazo o si está amamantando.

**Conducción y uso de máquinas:** Este medicamento tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han noti-

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



ficado mareos y somnolencia con sitagliptina, que pueden afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tomar este medicamento en combinación con medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede causar hipoglucemia, lo que puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

**Niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de Gliptanex® Duo en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad.

#### Reacciones adversas:

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

#### Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

##### Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

| <b>Tabla 1</b><br><b>Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina</b><br><b>Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en <math>\geq 1\%</math> de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo)*</b> |                         |                          |                                               |                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                              | Número de pacientes (%) |                          |                                               |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              | Placebo                 | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                              | N = 176                 | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2 (1.1)                 | 0 (0.0)                  | 12 (3.3)                                      | 13 (3.5)                                                                  |
| Nausea                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (0.6)                 | 0 (0.0)                  | 9 (2.5)                                       | 6 (1.6)                                                                   |
| Dispepsia                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Vómito                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                  | 1 (0.3)                                       | 4 (1.1)                                                                   |
| Cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 4 (1.1)                                       | 5 (1.3)                                                                   |
| Hipoglucemia                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 (0.0)                 | 1 (0.6)                  | 2 (0.5)                                       | 4 (1.1)                                                                   |

\* población en intención de tratar

<sup>††</sup> Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

##### Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que placebo en pacientes que recibían



sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

#### Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

**Tabla 2**  
Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada<sup>†</sup>

|                              | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                               |                                                                           |                                                                  |                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                              | Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial |                          |                                               |                                                                           | Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina |                                                       |
|                              | Placebo                                                   | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Placebo y Metformina ≥1500 mg diario                             | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario |
|                              | N = 176                                                   | N = 179                  | N = 364                                       | N = 372                                                                   | N= 237                                                           | N= 464                                                |
| Hipoglicemia                 | 1 (0.6)                                                   | 1 (0.6)                  | 3 (0.8)                                       | 6 (1.6)                                                                   | 5 (2.1)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Diarrea                      | 7 (4.0)                                                   | 5 (2.8)                  | 28 (7.7)                                      | 28 (7.5)                                                                  | 6 (2.5)                                                          | 11 (2.4)                                              |
| Náusea                       | 2 (1.1)                                                   | 2 (1.1)                  | 20 (5.5)                                      | 18 (4.8)                                                                  | 2 (0.8)                                                          | 6 (1.3)                                               |
| Vómito                       | 1 (0.6)                                                   | 0 (0.0)                  | 2 (0.5)                                       | 8 (2.1)                                                                   | 2 (0.8)                                                          | 5 (1.1)                                               |
| Dolor abdominal <sup>‡</sup> | 4 (2.3)                                                   | 6 (3.4)                  | 14 (3.8)                                      | 11 (3.0)                                                                  | 9 (3.8)                                                          | 10 (2.2)                                              |

<sup>†</sup>En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal.

<sup>††</sup>Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%).

#### Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPARγ:

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en ≥ 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea(1.8%, 1.1%), nausea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas reportadas en ≥ 1% de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

**Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:** En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina  $\geq 1500$  mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

#### **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).

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:**

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

#### **Reacciones Adversas reportadas con Metformina:**

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

#### **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  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo).

La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron 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  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población general.

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 la línea base, la incidencia de hipoglicemia 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 malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

#### **Experiencias Post-mercadeo:**

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de sitagliptina, uno de los componentes de Gliptanex® Duo. Esas reacciones han sido reportadas cuando Gliptanex® Duo o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso; infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

#### **Interacciones:**

**Sitagliptina y metformina** La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con Gliptanex® Duo; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Gliptanex® Duo, sitagliptina y metformina.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Sitagliptina**

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2.

Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (Cmax, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la pglucoproteína.

No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

### **Clorhidrato de metformina**

**Gliburida:** En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina.

Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

**Furosemida:** Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la Cmax de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina.

Cuando se administró con metformina, la Cmax y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

**Nifedipino:** Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina/nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C<sub>max</sub> y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T<sub>max</sub>) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

**Medicamentos que reducen la depuración de metformina:** El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

**Otros:** Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniácida.

Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Sitagliptina + Metformina, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

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

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

**Vía de administración:** oral

**Dosificación y grupo etario**

La dosificación de la terapia antihiperglucémica con Gliptanex® Duo se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

En general, Gliptanex® Duo se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

**Recomendaciones para la Dosificación**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



La dosis inicial de GLIPTANEX®DUO se debe basar en el régimen actual del paciente. GLIPTANEX®DUO se debe administrar dos veces al día con las comidas. GLIPTANEX®DUO tabletas recubiertas está disponible en las siguientes concentraciones: 50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina 50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

**Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:** Para pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de GLIPTANEX®DUO es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

**Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:** En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, se puede iniciar la dosis con GLIPTANEX®DUO en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina o una sulfonilúrea:** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, o un agonista PPAR $\gamma$  (p.ej. tiazolidinedionas):** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

**Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, metformina, o insulina:** La dosis usual de inicio de GLIPTANEX®DUO debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de GLIPTANEX®DUO en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a GLIPTANEX®DUO. Cualquier

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

**Recomendaciones para el uso en daño renal:**

Evaluar la función renal antes de iniciar GLIPTANEX®DUO y periódicamente después.

GLIPTANEX®DUO está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $<30\text{mL/min/1,73m}^2$ .

GLIPTANEX®DUO no se recomienda en pacientes con una TFGe  $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$  y  $<45\text{mL/min/1,73m}^2$  porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto GLIPTANEX®DUO de combinación fija.

**Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste iodado:**

Descontinuar GLIPTANEX®DUO en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con una TFGe  $\geq 30$  a  $<60\text{mL/min/1,73m}^2$ ; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste iodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie GLIPTANEX®DUO si la función renal es aceptable.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 8.2.3.0.N20

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                                                                                           | FORMA FARMACÉUTICA    | CONCENTRACIÓN   |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| A10BD07 | SITAGLIPTINA<br>CLORHIDRATO<br>MONOHIDRATO<br>EQUIVALENTE A<br>SITAGLIPTINA +<br>METFORMINA<br>CLORHIDRATO | TABLETA<br>RECUBIERTA | 50 mg + 1000 mg |

Adicionalmente; la Sala encuentra que una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Primera Parte numeral 3.1.3.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto GLIPTANEX ® DUO 50/1000 MG, del titular Exeltis S.A.S. y fabricado por LABORATORIOS LICONSA S.A. frente al producto de referencia Janumet ® 50/1000 MG, fabricado por Merck Sharp & Dhome.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20241015194.

### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1 TADOXOL® XR 100

Expediente : 20247244

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20221285537  
Fecha : 30/12/2022  
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (167.81 mg) equivalente a tapentadol 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tadoxol® XR se utiliza para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

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 asociación con fines de registro sanitario
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado No. 20221285537

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de un producto nuevo con fines de registro sanitario y aprobación de información de inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20221285537, para el medicamento Tadoxol® XR 100, principio activo tapentadol tartrato, en la indicación: *“Tadoxol® XR se utiliza para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide”*.

La Sala recomienda al interesado que diligencie el formato ASS-RSA-FM080 de manera adecuada en cuanto a la identificación de la solicitud como un producto nuevo, que incluye un nuevo éster y no como una nueva asociación que es como aparece diligenciado en la solicitud.

La indicación registrada en el FIE *“para el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa”* debe ser ajustada al concepto emitido en relación con las indicaciones aprobadas para los medicamentos opioides en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNMB numeral 3.8.1.

Aclarar las concentraciones que se comercializarían en el país, ya que en el formato relaciona solo las concentraciones de 50 mg y 100 mg, y adjunta estudios de bioequivalencia para las siguientes concentraciones: Tapentadol 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg tableta de liberación prolongada.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado cumplir con los siguientes requerimientos:

1. Dado que el interesado informa en el formato de presentación código ASS-RSA-FM079, (Folio 95) que el principio activo Tapentadol presenta polimorfismo, debe

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aclarar las características del ingrediente activo (caracterización de la forma polimórfica) empleado en la formulación y garantizar que ésta siempre será la que se utilizará en la subsiguiente fabricación de los lotes del producto. Recuerde que, cambios en la forma polimórfica puede tener afectación en la solubilidad y, por tanto, en el comportamiento farmacocinético del producto.

2. Aclarar la relación contractual entre el patrocinador del estudio Laboratorios Liconsa S.A y el titular del registro sanitario Exeltis S.A.S.
3. Allegar la descripción de cómo fueron identificadas las muestras biológicas luego de su respectiva extracción con el fin de garantizar su trazabilidad durante el estudio.

#### 3.1.4.2 TADOXOL® XR 50

Expediente : 20247946  
Radicado : 20221285539  
Fecha : 30/12/2022  
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene tapentadol tartrato (83.905 mg) equivalente a tapentadol 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tadoxol® XR se utiliza para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

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 asociación con fines de registro sanitario
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado No. 20221285539

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de un producto nuevo con fines de registro sanitario y aprobación de información de inserto Versión 01, allegado mediante Radicado No. 20221285539, para el medicamento Tadoxol® XR 50, principio activo tapentadol tartrato, en la indicación: *“Tadoxol® XR se utiliza para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide”*.

La Sala recomienda al interesado que diligencie el formato ASS-RSA-FM080 de manera adecuada en cuanto a la identificación de la solicitud como un producto nuevo, que incluye

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

un nuevo éster y no como una nueva asociación que es como aparece diligenciado en la solicitud.

La indicación registrada en el FIE *“para el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa”* debe ser ajustada al concepto emitido en relación con las indicaciones aprobadas para los medicamentos opioides en el Acta No. 14 de 2024 SEMNMB numeral 3.8.1.

Aclara las concentraciones que se comercializarían en el país, ya que en el formato relaciona solo las concentraciones de 50 mg y 100 mg, y adjunta estudios de bioequivalencia para las siguientes concentraciones: Tapentadol 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg tableta de liberación prolongada.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado cumplir con los siguientes requerimientos:

- Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079 debidamente diligenciado. Se le informa al usuario que completar este formato es esencial para garantizar la integridad y validez de los datos sometidos a evaluación.
- Establecer la relación entre los dos estudios presentados por Lambda Therapeutic Research Ltd. y Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., justificando la información presentada por cada uno de ellos. Adicionalmente, adjuntar la documentación que respalde la relación entre ambos centros de investigación y el patrocinador de los estudios.
- Adjuntar el soporte que demuestre que los centros donde se desarrolló el estudio están certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia, conforme a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Presentar la póliza de seguro de vida de los sujetos que participaron en el estudio *in vivo* en condiciones postprandiales, asegurando que la póliza cumpla con los siguientes criterios principales: cobertura integral, suma asegurada adecuada y facilidad de renovación. [Resolución 1124 de 2016, art. 9].
- Allegar los certificados de análisis completos de los productos TEST y de referencia utilizados en el estudio. La diferencia en el contenido de IFA entre ambos productos no debe superar  $\pm 5\%$ , conforme a la resolución 1124, numeral 7.3.2.
- Allegar la 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 que participaron en el estudio.
- Allegar la carta de aprobación por parte del comité de ética en investigación del protocolo y de los demás documentos relacionados con el estudio (Numeral 6.1.4 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- Allegar la validación completa de la metodología analítica, incluyendo la estabilidad, junto con los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Esto debe incluir la estabilidad del analito en la matriz biológica, la estabilidad del analito y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento, conforme al numeral 7.5 de la resolución 1124.
- Debe sustentar técnica y científicamente las razones por las cuales se seleccionaron solo hombres en el estudio, teniendo en cuenta que la guía de la FDA recomienda hombres y mujeres y que el producto está destinado al uso en ambos sexos.

**3.1.4.3 RYALTRIS® OLOPATADINA 600 MCG + FUROATO DE MOMETASONA 25 MCG / DOSIS SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL**

Expediente : 20263756  
Radicado : 20231251100  
Fecha : 22/09/2023  
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Composición: Cada aplicación de suspensión contiene 600 mcg de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización nasal.

**Indicaciones:**

RYALTRIS® está indicado para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne moderada a severa, en pacientes de 6 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona.

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 asociación con fines de registro sanitario
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20231251100
- Inserto allegado mediante radicado No. 20231251100

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231251100 se solicita evaluación farmacológica de la nueva asociación de Olopatadina 600 mcg + Furoato de Mometasona 25 mcg, en la indicación “...tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne moderada a severa, en pacientes de 6 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona”, asimismo aprobación de inserto e información para prescribir.

**Como soporte allega estudios clínicos en los que se encontraron diferencias en las evaluaciones de síntomas de la rinitis entre los que fueron tratados con la asociación**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**olopatadina + mometasona** en comparación con los componentes individuales a 2 semanas; asimismo, presenta un estudio en el que se encontraron diferencias en las evaluaciones de síntomas de rinitis entre los que fueron tratados con la asociación en comparación con placebo a las 52 semanas.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Composición:** Cada aplicación de suspensión contiene 600 mcg de Olopatadina + 25 mcg de Furoato de Mometasona

**Forma farmacéutica:** Suspensión para pulverización nasal.

**Indicaciones:**

**Tratamiento a corto plazo de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne moderada a severa, en pacientes de 6 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona, que no han respondido a corticoide nasal.**

**Contraindicaciones:**

**RYALTRIS®** está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de olopatadina, furoato de mometasona o cualquier ingrediente de RYALTRIS®.
- Infección nasal grave, especialmente candidiasis
- Personas con diabetes hemorrágica o con antecedentes de sangrado nasal recurrente.

**Precauciones y advertencias:**

**Efectos nasales locales**

Se han informado casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes luego de la aplicación intranasal de antihistamínicos.

Se han informado casos de perforación del tabique nasal después de la aplicación intranasal de corticosteroides.

Se han notificado casos de epistaxis en pacientes después de la aplicación intranasal de antihistamínicos y corticosteroides.

Debido al efecto inhibitorio de los corticosteroides en la cicatrización de heridas, los pacientes que recientemente han experimentado úlceras del tabique nasal, cirugía nasal o traumatismo nasal deben evitar el uso de RYALTRIS® hasta que se hayan sanado.

El furoato de mometasona no debe usarse en presencia de infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal. No hubo evidencia de atrofia en la mucosa nasal después de 12 meses de tratamiento con spray nasal de furoato de mometasona. El furoato de mometasona tendió a revertir la mucosa nasal acercando su fenotipo al de uno histológicamente normal. Al igual que con cualquier tratamiento a largo plazo, los

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que usan el spray nasal de furoato de mometasona durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente para detectar posibles cambios en la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada en la nariz o la faringe, puede que sea necesario suspender el tratamiento con RYALTRIS® o que se requiera tratamiento adecuado. La persistencia de la irritación nasofaríngea puede ser una indicación para discontinuar RYALTRIS®.

**Alteraciones visuales, que incluyen glaucoma, cataratas y trastornos coriorretinianos.**  
Se pueden reportar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (se incluye intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de sibilancias, después de la administración intranasal de furoato de mometasona monohidrato. Suspenda RYALTRIS® si tales reacciones ocurren.

#### **Inmunosupresión**

Se debe advertir a los pacientes que reciben corticosteroides quienes son potencialmente inmunosuprimidos sobre el riesgo de exposición a ciertas infecciones (tales como varicela, sarampión) y sobre la importancia de obtener asesoramiento médico si se produce dicha exposición.

Los corticosteroides deben usarse con precaución, y posiblemente no usarse, en pacientes con infecciones tuberculosas del tracto respiratorio activas o latentes, o en infecciones fúngicas o bacterianas no tratadas, infecciones sistémicas virales o parasitarias o herpes simple ocular debido a la posibilidad de empeoramiento de estas infecciones.

#### **Efectos del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)**

Los productos de esteroides intranasales están diseñados para administrar el fármaco directamente a la mucosa nasal a fin de minimizar la exposición general a los glucocorticoides sistémicos y los efectos secundarios. Cuando se usan esteroides intranasales a dosis más altas de lo recomendado o en individuos susceptibles a las dosis recomendadas pueden aparecer efectos sistémicos de corticosteroides como hipercorticismo y supresión suprarrenal. Los médicos deben estar atentos a la evidencia de efectos sistémicos, especialmente en pacientes tratados de manera crónica. Sin embargo, no hay evidencia de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) luego de un tratamiento prolongado con spray nasal de furoato de mometasona. Se debe tener cuidado al transferir pacientes del tratamiento con esteroides sistémicos a RYALTRIS® si existe alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada. Durante la transferencia de corticosteroides sistémicos a corticosteroides intranasales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticosteroides

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistémicamente activos (tales como dolor articular y/o muscular, lasitud y depresión de manera inicial) a pesar del alivio de los síntomas nasales. Dicha transferencia también puede desenmascarar afecciones alérgicas preexistentes tales como conjuntivitis alérgica y eccema, que previamente fueron suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

#### **Somnolencia**

Se ha reportado en estudios clínicos que la somnolencia es poco frecuente después de la administración de RYALTRIS®

#### **Efecto sobre el crecimiento**

Los corticosteroides intranasales pueden causar una reducción en la velocidad del crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Monitorear rutinariamente el crecimiento de pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.

#### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios con RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, han habido informes de concentraciones de furoato de mometasona que parecen aumentar la gravedad de la insuficiencia hepática. Según los datos de los componentes individuales, no se justifica ningún ajuste del régimen de dosificación de RYALTRIS® en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Uso en la tercera edad**

Según el análisis farmacocinético de la población entre pacientes de 12 años de edad y mayores, la edad no influyó en la farmacocinética de olopatadina y furoato de mometasona con RYALTRIS®.

En los datos recopilados de 145 pacientes de 65 años a más en comparación con pacientes más jóvenes que fueron tratados con RYALTRIS® en estudios con placebo y con control activo no se observaron diferencias generales sobre la seguridad o la eficacia.

#### **Uso pediátrico**

No se ha evaluado la seguridad de RYALTRIS® luego de 2 semanas de uso o con rinitis alérgica perenne en niños de 6 a 11 años de edad. La seguridad y efectividad de RYALTRIS® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

El retraso de la tasa de crecimiento en niños puede ocurrir con corticosteroides intranasales, particularmente con altas dosis prescritas por períodos de tiempo prolongados. La exposición prolongada a glucocorticoides representa riesgos particulares al grupo de edad de 6 a 11 años.

Monitorear rutinariamente el crecimiento de pacientes pediátricos que reciben corticosteroides intranasales. No se observó una reducción en la velocidad de crecimiento de pacientes pediátricos en un ensayo clínico controlado con placebo en el cual se administró a los pacientes 100 microgramos de spray nasal de furoato de mometasona diariamente durante un año. No se ha estudiado períodos de tratamiento mayores a un año.

Se recomienda revisiones clínicas periódicas, administración de la dosis efectiva más baja y consideración de modalidades de tratamiento adicionales en pacientes pediátricos de 6 a 11 años.

Efecto en pruebas de laboratorio.  
Datos no disponibles.

## ADMINISTRACION DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

### Efectos sobre la fertilidad.

No se han realizado estudios sobre el deterioro de la fertilidad relacionada con la combinación de clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona; sin embargo, los estudios están disponibles para los componentes activos individuales como se describe a continuación.

**Clorhidrato de Olopatadina:** La olopatadina administrada por vía oral a ratas machos y hembras a una dosis de 400 mg/kg/día (aproximadamente 680 veces la dosis humana máxima recomendada, MRHD por sus siglas en inglés) para adultos por administración intranasal sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) resultó en una disminución del índice de fertilidad, número de cuerpos lúteos y tasa de implantación. No se observaron efectos sobre la fertilidad a una dosis de 50 mg/kg/día (aproximadamente 85 veces la MRHD para adultos por administración intranasal en una base de mg/m<sup>2</sup>).

**Furoato de mometasona:** En ratas, el deterioro de la fertilidad no se produjo por dosis subcutáneas de hasta 15 microgramos/kg/día de furoato de mometasona (menor a la MRHD en adultos por administración intranasal en una base de microgramos/m<sup>2</sup>). Al igual que con otros corticosteroides, a niveles de exposición asociados con signos marcados de toxicidad sistémica por corticosteroides, el furoato de mometasona tuvo efectos progestogénicos en el tracto reproductor femenino y las glándulas mamarias.

### Uso en el embarazo (Categoría B3)

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas ya sea con RYALTRIS®, con clorhidrato de olopatadina solo, o con furoato de mometasona solo. No se han realizado estudios de reproducción y desarrollo en animales con la combinación de clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona. Los estudios en animales con los componentes activos individuales están disponibles y revelaron teratogenicidad y otros efectos adversos para furoato de mometasona.

**Clorhidrato de Olopatadina:** La olopatadina no fue teratogénica en conejos y ratas a dosis orales de hasta 400 o 600 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1400 y 1000 veces la MRHD para adultos por administración intranasal en una base de mg/m<sup>2</sup>, respectivamente).

**Furoato de mometasona:** En estudios con animales, se encontró que pequeñas cantidades del furoato de mometasona atraviesan la barrera placentaria. Al igual que otros corticosteroides a dosis asociadas con signos de toxicidad sistémica, el furoato de mometasona redujo el crecimiento fetal y fue teratogénico en ratones, ratas y conejos después de la aplicación subcutánea o tópica. Dosis más altas tuvieron efectos

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



progestogénicos en ratas preñadas, asociadas con gestación prolongada, distocia y supervivencia reducida de las crías.

Al igual que con otras preparaciones de corticosteroides nasales, RYALTRIS® debe usarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el posible riesgo para el feto. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar hipoadrenalismo.

#### Uso en lactancia

No se conoce si los componentes activos de RYALTRIS® se excretan en la leche materna después de la administración intranasal. No existen datos de estudios bien controlados en humanos sobre el uso de RYALTRIS® en madres lactantes. RYALTRIS® debe ser utilizado por madres lactantes solo si el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos potenciales para el bebé. También se debe informar a los pacientes que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante.

La olopatadina y el furoato de mometasona (y/o sus metabolitos) se han identificado en la leche de ratas lactantes después de la administración oral. En ratas, las crías de madres a las que se les administró olopatadina en dosis orales de 4 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD para adultos por administración intranasal en una base de mg/m<sup>2</sup>) y superiores mostraron una disminución del aumento de peso corporal durante el período de lactancia. La viabilidad de las crías se redujo al brindar 20 mg/kg/día (aproximadamente 35 veces la MRHD para adultos por administración intranasal en mg/m<sup>2</sup>) y superiores, pero no al administrar 6 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la MRHD para adultos por vía intranasal administración en mg/m<sup>2</sup>).

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Debido a la posible aparición de somnolencia, se debe advertir a los pacientes que usan RYALTRIS® no participar en ocupaciones peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo y coordinación motora, como conducir u operar maquinaria, después de la administración de RYALTRIS® hasta que sepan cómo reaccionan al spray nasal. Se requiere precaución si RYALTRIS® se usa concomitantemente con alcohol u otros depresores del SNC.

Se ha reportado somnolencia luego de la administración de RYALTRIS® en 2 de 789 sujetos que tomaron RYALTRIS® en los estudios clínicos.

#### Reacciones adversas:

##### Adolescentes y adultos (12 años de edad a más)

##### Ensayos clínicos

Se investigó la seguridad de RYALTRIS® en adultos y adolescentes de 12 años de edad y más en 3062 sujetos (36.1% masculino y 63.9% femenino) con rinitis alérgica estacional y 593 sujetos (31.7% masculino y 68.3% femenino) con rinitis alérgica perenne.

En los estudios clínicos doble-ciego aleatorios, controlados con placebo de 2 semanas de duración realizados en sujetos con rinitis alérgica estacional, la incidencia general de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fue del 13,9% en el grupo de

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con RYALTRIS®, 13,2% en el grupo de tratamiento con spray nasal de clorhidrato de olopatadina, 7.9% en el grupo de tratamiento con spray nasal de furoato de mometasona y 9.5% en los grupos de tratamiento con placebo. En general, <1% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento lo interrumpieron debido a reacciones adversas. La Tabla 1 enumera los eventos adversos emergentes del tratamiento que reportan frecuencias  $\geq 1\%$  y con mayor frecuencia que el placebo en pacientes tratados con RYALTRIS® en los estudios de rinitis alérgica estacional (SAR por sus siglas en inglés) de 2 semanas.

**Tabla 1: Eventos adversos emergentes por el tratamiento más frecuentes con  $\geq 1\%$  de incidencia que se reportaron con mayor frecuencia con RYALTRIS® que con placebo en los estudios de 2 semanas controlados con placebo y activo en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional**

| Clasificación por Órgano y Sistema                   | Término preferente para el evento adverso | RYALTRIS®<br>N = 789 <sup>a</sup><br>n (%) <sup>b</sup> | Spray nasal de olopatadina HCl*<br>N = 751 <sup>a</sup><br>n (%) <sup>b</sup> | Spray Nasal de Furoato de Mometasona*<br>N = 746 <sup>a</sup><br>n (%) <sup>b</sup> | Placebo<br>N = 776 <sup>a</sup><br>n (%) <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Trastorno del sistema nervioso                       | Disgeusia                                 | 24 (3.0)                                                | 16 (2.1)                                                                      | 0 (0)                                                                               | 2 (0.3)                                               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | Epistaxis                                 | 8 (1.0)                                                 | 11 (1.5)                                                                      | 6 (0.8)                                                                             | 5 (0.6)                                               |
|                                                      | Molestias nasales                         | 8 (1.0)                                                 | 4 (0.3)                                                                       | 4 (0.5)                                                                             | 6 (0.8)                                               |

<sup>a</sup> N = Número total de sujetos en cada grupo de tratamiento del conjunto de análisis de seguridad

<sup>b</sup> n = número de sujetos con eventos adversos en cada término MedDRA; Número (%) de sujetos con eventos adversos (EA), clasificados por orden internacional para la clasificación por órgano y sistema (CSO) y alfabéticamente para el término preferente (TP). Los porcentajes se basan en el número total de sujetos del conjunto de seguridad dentro de cada grupo de tratamiento. En cada nivel de resumen (general, CSO, TP), los sujetos solo se cuentan una vez.

\* No comercializado

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYALTRIS® en 789 pacientes con rinitis alérgica estacional en estudios clínicos de 2 semanas de duración. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clasificación por órgano y sistema, y frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

**Muy común ( $\geq 1/10$ )**

**Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**

**Poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )**

**Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )**

**Muy raro ( $< 1/10,000$ )**

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

**Trastorno del sistema nervioso**

**Frecuentes:** disgeusia (sabor desagradable).

**Poco frecuentes:** mareos, dolores de cabeza, letargo, somnolencia, insomnio.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Poco frecuentes:** epistaxis, sequedad nasal, molestias nasales, inflamación nasal, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, estornudos.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Desórdenes gastrointestinales

**Poco frecuentes:** sequedad bucal, dolor abdominal.

## Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

**Poco frecuentes:** Fatiga

En el estudio doble ciego controlado por placebo, de 52 semanas (Estudio GSP 301-303), se aleatorizaron sujetos con rinitis alérgica perenne para recibir RYALTRIS® (pH 3.7), un spray nasal de placebo con pH de 3.7 o un spray nasal de placebo con pH de 7.0 administrado en 2 pulverizaciones/fosa nasal dos veces al día (mañana [AM] y tarde [PM]). El perfil de seguridad en el estudio de rinitis alérgica perenne a largo plazo fue comparable con los estudios de rinitis alérgica estacional de 2 semanas. Además, se observó una mejora en los síntomas nasales durante la duración del tratamiento de 52 semanas.

En general, la incidencia de efectos adversos emergentes por tratamiento, TEAE, fue del 51,7% en el grupo de tratamiento con RYALTRIS®, del 41,4% en el grupo de tratamiento con placebo en spray nasal con pH de 3,7 y 53,5% en el grupo de tratamiento con placebo en spray nasal con pH de 7,0. De los 593 pacientes tratados, el 3.8% de los pacientes que recibieron RYALTRIS® abandonaron el estudio debido a un evento adverso, en comparación con el 2.0% y el 3.0% de los pacientes que recibieron placebo en spray nasal con pH de 3.7 y con pH de 7.0, respectivamente. La Tabla 2 enumera los TEAE reportados con frecuencias  $\geq 1\%$  que fueron más reportados con RYALTRIS® que con placebo con pH de 3.7.

**Tabla 2: Eventos adversos emergentes por tratamiento con  $\geq 1\%$  de incidencia que se reportaron más frecuentemente con RYALTRIS® que con placebo en el estudio de 52 semanas en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica perenne**

| Clasificación por órgano y Sistema                        | Término preferente para el evento adverso | RYALTRIS® (N=393)<br>N (%) | Spray nasal de placebo, pH 3,7<br>N = 99<br>n (%) | Spray nasal de placebo, pH 7.0<br>N = 101<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                               | Respiratorio superior                     | 25 (6.4)                   | 6 (6.1)                                           | 9 (8.9)                                            |
|                                                           | Infección del tracto urinario             | 9 (2.3)                    | 2 (2.0)                                           | 0 (0.0)                                            |
|                                                           | Tracto respiratorio superior - viral      | 9 (2.3)                    | 2 (2.0)                                           | 3 (3.0)                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.      | Epistaxis                                 | 18 (4.6)                   | 2 (2.0)                                           | 2 (2.0)                                            |
|                                                           | Molestia nasal                            | 11 (2.8)                   | 2 (2.0)                                           | 5 (5.0)                                            |
|                                                           | Tos                                       | 9 (2.3)                    | 2 (2.0)                                           | 2 (2.0)                                            |
|                                                           | Bronquitis                                | 5 (1.3)                    | 0 (0.0)                                           | 2 (2.0)                                            |
|                                                           | Faringitis estreptocócica                 | 5 (1.3)                    | 0 (0.0)                                           | 2 (2.0)                                            |
| Trastorno del sistema nervioso                            | Disgeusia                                 | 8 (2.0)                    | 0 (0.0)                                           | 1 (1.0)                                            |
|                                                           | Dolor de cabeza                           | 16 (4.1)                   | 3 (3.0)                                           | 5 (5.0)                                            |
| Musculoesquelético                                        | Dolor de espalda                          | 5 (1.3)                    | 0 (0.0)                                           | 3 (3.0)                                            |
| Gastrointestinal                                          | Náusea                                    | 5 (1.3)                    | 1 (1.0)                                           | 2 (2.0)                                            |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales | Dolor procedimental                       | 6 (1.5)                    | 1 (1.0)                                           | 2 (2.0)                                            |

Acta No. 09 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el grupo de tratamiento RYALTRIS® del estudio de 52 semanas, 16 pacientes (4.1%) experimentaron epistaxis leve y 2 pacientes (0,5%) experimentaron epistaxis moderada. En los grupos de tratamiento con placebo, 2 pacientes (2,0%) en cada grupo de tratamiento con placebo experimentaron epistaxis leve, y ningún paciente con placebo experimentó epistaxis moderada. No se notificaron incidentes de epistaxis grave en ningún grupo de tratamiento. Se realizaron evaluaciones nasales focalizadas y no se observaron ulceraciones nasales.

#### Pedriátrico (6 a 11 años de edad)

##### Ensayos clínicos

Se investigó la seguridad de RYALTRIS® en niños de 6 a 11 años de edad en 225 pacientes (56% masculino y 44% femenino) con rinitis alérgica estacional tratada con 1 pulverización por fosa nasal dos veces al día.

En el estudio clínico doble-ciego aleatorios, controlados con placebo de 2 semanas de duración, la incidencia general de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fue del 12.0% en el grupo de tratamiento con RYALTRIS® y 10.4% en los grupos de tratamiento con placebo. En general, <2% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento lo interrumpieron debido a reacciones adversas. La Tabla 3 enumera los eventos adversos emergentes del tratamiento notificados con frecuencias  $\geq 1\%$  y con mayor frecuencia que el placebo en pacientes tratados con RYALTRIS® en el estudio de rinitis alérgica estacional de 2 semanas.

Tabla 3: Eventos adversos emergentes por el tratamiento notificados de manera más frecuentes con  $\geq 1\%$  de incidencia que se reportaron con mayor frecuencia con RYALTRIS® que con placebo en el estudio de 2 semanas controlados con placebo en pacientes pediátricos con rinitis alérgica estacional

| Clasificación por Órgano y Sistema | Término preferente para el evento adverso | RYALTRIS®<br>N = 225<br>(%) | Placebo<br>N = 221<br>(%) |
|------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Trastorno del sistema nervioso     | Disgeusia                                 | 3 (1.3)                     | 0                         |
|                                    | Dolor de cabeza                           | 3 (1.3)                     | 1 (0.5)                   |

#### Notificación de sospechas de efectos adversos

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la inscripción del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Se invita a los profesionales de salud a notificar las reacciones adversas directamente al correo electrónico: PV.WestLATAM@glenmarkpharma.com

Al notificar las reacciones adversas, está ayudando a proporcionar mayor información de seguridad del medicamento.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios oficiales de interacción farmacológica con RYALTRIS®. Se espera que cualquier interacción de la combinación refleje la de los componentes individuales. Los estudios in vitro con preparaciones microsomaes de hígado humano

han demostrado que la olopatadina no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

Debido a que la eliminación de olopatadina es predominantemente por excreción renal como fármaco inalterado, no se espera que los inhibidores de CYP coadministrados afecten la exposición a olopatadina. El furoato de mometasona está sujeto a un extenso metabolismo hepático. Los estudios in vitro han confirmado el papel principal del CYP3A4 en el metabolismo de este compuesto. La administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como productos que contienen ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, cobicistat) puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides y potencialmente aumentar el riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Sopesa el beneficio de la administración conjunta en comparación al riesgo potencial de efectos sistémicos de corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser observados para detectar efectos secundarios de corticosteroides sistémicos.

**Vía de administración: Intranasal**

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología**

**Adultos y adolescentes (de 12 años de edad a más)**

La dosis recomendada de RYALTRIS® es 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día.

**Niños (6 a 11 años de edad)**

La dosis recomendada de RYALTRIS® es 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día.

**Método de administración**

Administre RYALTRIS® solo por vía intranasal. Agite bien el frasco antes de cada uso.

**Cebado:** Cebas RYALTRIS antes del uso inicial liberando 6 pulverizaciones. Un frasco de RYALTRIS® brinda 240, 120 o 56 pulverizaciones medidas después del cebado, dependiendo de la presentación del frasco. Cuando RYALTRIS® no se haya usado durante ≥14 días, volver a cebas liberando 2 pulverizaciones o hasta que aparezca una fina niebla.

Dependiendo de la presentación, el frasco debe desecharse después de 240 pulverizaciones (30 días de uso para adultos y adolescentes de 12 años a más O 60 días de uso para niños de 6 a 11 años), 120 pulverizaciones (15 días de uso para adultos y adolescentes de 12 años a más O 30 días de uso para niños de 6 a 11 años) o 56 pulverizaciones (7 días de uso para adultos y adolescentes de 12 años a más O 14 días de uso para niños de 6 a 11 años). No se puede asegurar la cantidad correcta de medicamento restante en cada spray luego del cebado inicial y de las 240, 120 o 56 pulverizaciones (dependiendo de la presentación del frasco), aunque el frasco parezca no estar completamente vacío.

**Evite rociar RYALTRIS® en los ojos o la boca.**

**Uso pediátrico**

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



No se ha evaluado la seguridad de RYALTRIS® más de 2 semanas de uso en niños de 6 a 11 años de edad.

La seguridad y efectividad de RYALTRIS® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Insuficiencia hepática

Ver sección advertencias y precauciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.1.4.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                    | FORMA FARMACÉUTICA                  | CONCENTRACIÓN                |
|---------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| R01AD59 | OLOPATADINA + FUROATO DE MOMETASONA | SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL | 600 mcg + 25 mcg /aplicación |

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

#### 3.1.4.4 TABCIN® EXTRA FUERTE NOCHE

Expediente : 20218557

Radicado : 20211282733 / 20231259915

Fecha : 04/10/2023

Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada capsula blanda contiene Acetaminofén 325 mg, Bromhidrato de Dextrometorfano 10mg, Clorhidrato de Fenilefrina 5 mg, Succinato de Doxilamina 6.25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Para el alivio nocturno de los síntomas del resfriado y la gripe: fiebre, secreción y congestión nasal, estornudos, dolor de cabeza y cuerpo, dolor de garganta y tos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008468 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.4.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de registro sanitario
- Información para Prescribir versión 1
- Informe del Experto Clínico versión 20 Agosto 2021

Acta No. 09 de 2024 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 encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023008468 emitido mediante Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.4.3. con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de registro sanitario e información para prescribir versión 1 de la asociación acetaminofén 325 mg, bromhidrato de dextrometorfano 10 mg, clorhidrato de fenilefrina 5 mg y succinato de doxilamina 6.25 mg en cápsula blanda (Tabcin® extra fuerte noche) en la indicación *“Para el alivio nocturno de los síntomas del resfriado y la gripe: fiebre, secreción y congestión nasal, estornudos, dolor de cabeza y cuerpo, dolor de garganta y tos”*.

En el mencionado Auto se requirió allegar información actualizada sobre eficacia y seguridad de la asociación, en particular por la presencia del opioide en un medicamento propuesto para venta libre.

Argumenta que dextrometorfano no actúa a través de receptores opioides y que “se une con alta afinidad a sitios asociados con ligandos sigma y baja afinidad al canal de fenciclidina (PCP) del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), como se ha visto en estudios con animales”. Que el riesgo de abuso está en jóvenes norteamericanos y con antecedentes de abuso, lo que no se puede extrapolar a la población colombiana.

El interesado reconoce que existe controversia sobre la utilidad de asociaciones a dosis fija en el resfriado común. Refiere revisión sistemática de De Sutter y cols (Cochrane 2022), *“Combinaciones de analgésicos, descongestionantes y antihistamínicos orales para el resfriado común”*, en la que se concluye que *“Se observó una falta de datos sobre la efectividad de las combinaciones de antihistamínico, analgésico y descongestionante para el resfriado común. Basándose en estos datos escasos, el efecto sobre los síntomas individuales probablemente sea demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. La evidencia actual indica que las combinaciones de analgésicos, descongestionantes y antihistamínicos presentan algún beneficio general en los adultos y los niños mayores. Estos beneficios deben sopesarse con el riesgo de efectos adversos. No existe evidencia de efectividad en los niños pequeños”*.

La Sala reconoce que existe evidencia de la eficacia de dextrometorfano para el alivio de la tos a corto plazo en ciertas condiciones de salud y encuentra que dextrometorfano en dosis elevadas tiene efectos sicotrópicos y sí es usado como sustancia de abuso, sin embargo, el riesgo de abuso es bajo, lo que sumado a las bajas concentraciones en el producto de la referencia minimizan este riesgo.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar evaluación farmacológica para la asociación de acetaminofén 325 mg, bromhidrato de dextrometorfano 10 mg, clorhidrato de fenilefrina 5 mg y succinato de doxilamina 6.25 mg en cápsula blanda (Tabcin® extra fuerte noche) en la indicación *“Para el alivio nocturno de los síntomas del resfriado y la gripe: fiebre,*

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**secreción y congestión nasal, estornudos, dolor de cabeza y cuerpo, dolor de garganta y tos”.**

**La Sala recomienda aprobar nueva asociación el producto de la referencia con la siguiente información:**

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene Acetaminofén 325 mg, Bromhidrato de Dextrometorfano 10mg, Clorhidrato de Fenilefrina 5 mg, Succinato de Doxilamina 6.25 mg

**Forma farmacéutica:** Cápsula blanda

**Indicaciones:**

**Para el alivio nocturno de los síntomas del resfriado y la gripe: fiebre, secreción y congestión nasal, estornudos, dolor de cabeza y cuerpo, dolor de garganta y tos.**

**Contraindicaciones**

**No usar:** por más de 7 días consecutivos; si tiene tos persistente, crónica o con excesiva flema; si padece de bronquitis, enfisema, asma, enfermedad prostática, presión alta, diabetes, glaucoma, artritis, enfermedades de la tiroides, insuficiencia hepática o renal, enfermedad cardíaca o alergia a los ingredientes de la fórmula.

**Precauciones y Advertencias**

**a. Precauciones Generales**

**No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico si: está embarazada o en período de lactancia; padece estrechez del cuello de la vejiga; si los síntomas no mejoran o aparecen nuevos; si el dolor o la fiebre dura más de 3 días. Uso prolongado solo bajo vigilancia médica.**

**b. Uso en embarazo y lactancia**

**En ambos casos consultar al médico antes de utilizar este medicamento.**

**c. Uso en niños**

**El uso de este producto en niños menores de 12 años queda a criterio del médico tratante.**

**d. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos automotores y utilizar maquinaria**  
**Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia.**

**Reacciones adversas**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Consulte a su médico si se presentan síntomas como: erupciones en la piel, náusea, vómitos, nerviosismo, mareos o falta de sueño. Puede producir mareos o hipotensión en pacientes mayores de 60 años.

El acetaminofén está asociado con reacciones poco comunes pero serias en la piel como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y pustulosis exantemática generalizada aguda.

El uso prolongado de Acetaminofén, aún en pequeñas dosis, puede provocar desórdenes renales y hepáticos.

#### **Interacciones:**

No tomar juntamente con alcohol; con otros productos que contengan los mismos ingredientes; o con estos medicamentos: sedantes, tranquilizantes, antidepresivos, para condiciones psiquiátricas o emocionales, para Parkinson, psicoestimulantes como anfetaminas, y algunos productos para la supresión del apetito (anorexígenos). Puede tomarlo dos semanas después de haberlo suspendido.

#### **Poblaciones Especiales:**

##### **Pacientes pediátricos**

El uso de este producto en niños menores de 12 años queda a criterio del médico tratante.

##### **Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa**

No usar

#### **Vía de administración: oral**

##### **Dosificación y grupo etario:**

Adultos, 2 cápsulas con agua antes de acostarse.

Niños menores de 12 años consultar a su médico.

#### **Condición de venta: venta libre**

#### **Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar el Informe del Experto Clínico versión 20 Agosto 2021 y la información para prescribir versión 1.**

#### **3.1.4.5 VITEASY® POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Expediente : 20266387

Radicado : 20231277581

Fecha : 27/10/2023

Interesado : B. BRAUN MELSUNGEN AG

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada vial con polvo para reconstituir contiene Vitamina C (200 mg), Vitamina B3 (40 mg), Vitamina B5 (14,049 mg), Vitamina E (9,107 mg), Vitamina B1 (7,626 mg), Vitamina B6 (7,3 mg), Vitamina B2 (4,575 mg), Vitamina A (1,875 mg), Vitamina B9 (ácido fólico) 0,6 mg), Vitamina K1 (0,15 mg), Vitamina B7 (0,06 mg), Vitamina B12 (0,005 mg) y Vitamina D3 (0,005 mg)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Sustitución de vitaminas por vía parenteral, cuando la nutrición oral o enteral sea imposible, insuficiente o esté contraindicada. Viteasy está indicado en adultos y en niños de 11 años de edad o más.

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 para la obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231277581

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación para la obtención de registro sanitario nuevo y aprobación de información de inserto, allegado mediante Radicado No. 20231277581, para el producto Viteasy® polvo para solución para perfusión, principios activos: Vitamina C + Vitamina B3 + Vitamina B5 + Vitamina E + Vitamina B1 + Vitamina B6 + Vitamina B2 + Vitamina A + Vitamina B9 + Ácido fólico + Vitamina K1 + Vitamina B7 + Vitamina B12 + Vitamina D3, en la indicación: ***“Sustitución de vitaminas por vía parenteral, cuando la nutrición oral o enteral sea imposible, insuficiente o esté contraindicada. Viteasy está indicado en adultos y en niños de 11 años de edad o más”.***

La Sala encuentra que la redacción de la indicación solicitada se presta a uso inapropiado del medicamento, por tanto, recomienda aprobar evaluación farmacológica de nueva asociación del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada vial con polvo para reconstituir contiene Vitamina C (200 mg), Vitamina B3 (40 mg), Vitamina B5 (14,049 mg), Vitamina E (9,107 mg), Vitamina B1 (7,626 mg), Vitamina B6 (7,3 mg), Vitamina B2 (4,575 mg), Vitamina A (1,875 mg), Vitamina B9 (ácido fólico) 0,6 mg), Vitamina K1 (0,15 mg), Vitamina B7 (0,06 mg), Vitamina B12 (0,005 mg) y Vitamina D3 (0,005 mg).

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

**Mantenimiento diario de vitaminas en adultos y niños mayores de 11 años que se encuentran recibiendo nutrición parenteral total, cuando la alimentación por vía oral o enteral está contraindicada, es imposible o es insuficiente.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidas las proteínas de soja / los productos de la soja o proteínas del cacahuete/ los productos del cacahuete.
- Recién nacidos, lactantes y niños menores de 11 años.
- Hipervitaminosis preexistente.
- Hipercalcemia grave, hipercalciuria o cualquier tratamiento, enfermedad y/o trastorno que pueda provocar hipercalcemia grave y/o hipercalciuria (p. ej., tumores, metástasis óseas, hiperparatiroidismo primario, granulomatosis, etc.).
- Combinación con vitamina A o retinoides.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémicas, de grado leve a grave, para los componentes de Viteasy (incluidas las vitaminas B1, B2, B12, el ácido fólico y la lecitina de soja, así como reacciones alérgicas cruzadas con las proteínas de la soja y del cacahuete). Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, se debe detener inmediatamente la perfusión o la inyección.

Un vial al día está concebido para cubrir las necesidades normales de vitaminas diarias y para el mantenimiento de la homeostasis de las vitaminas. Si existen deficiencias específicas de vitaminas concretas, será necesario suplementarlas individualmente. Se deben tener en cuenta las vitaminas adicionales de otras fuentes para evitar la sobredosis y los efectos tóxicos.

El riesgo de hipervitaminosis A y de toxicidad por vitamina A es mayor, por ejemplo, en pacientes con desnutrición proteica, insuficiencia renal (incluso sin la administración de suplementos de vitamina A), insuficiencia hepática, en los pacientes pediátricos y en los pacientes con un tratamiento a largo plazo. La insuficiencia hepática aguda en pacientes con depósitos hepáticos saturados de vitamina A puede dar lugar a la aparición de toxicidad por vitamina A.

El alcohol favorece la depleción de vitamina A hepática y potencia la toxicidad de la vitamina A. Por lo tanto, se debe tener especial precaución en los pacientes con abuso crónico de alcohol.

Las cantidades excesivas de vitamina D pueden causar hipercalcemia e hipercalciuria. El riesgo de toxicidad por vitamina D es mayor en los pacientes con enfermedades y/o trastornos que pueden causar hipercalcemia y/o hipercalciuria y en los pacientes en tratamiento crónico con vitaminas.

Aunque es extremadamente raro, las cantidades excesivas de vitamina E pueden afectar al proceso de cicatrización de las heridas debido a disfunción plaquetaria y a trastornos de la coagulación sanguínea. El riesgo de toxicidad por vitamina E es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática, en los pacientes con trastornos de la coagulación o

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en tratamiento con anticoagulantes orales y en los pacientes en tratamiento crónico con vitaminas.

El ácido fólico y la vitamina K pueden causar trastornos gastrointestinales cuando se utilizan en grandes dosis.

#### **Precauciones especiales de empleo**

##### **Monitorización**

Se debe tener en cuenta la ingesta total de vitaminas procedente de todas las fuentes, como las fuentes nutricionales (p. ej., emulsiones lipídicas), otros suplementos vitamínicos o medicamentos que posiblemente interaccionen con Viteasy.

Se deben monitorizar regularmente el estado clínico y las concentraciones plasmáticas de vitaminas (especialmente de las vitaminas A, D y E), sobre todo en los pacientes con disfunción hepática o insuficiencia renal y en los que requieren una administración a largo plazo.

Se debe monitorizar a los pacientes tratados con preparados multivitamínicos parenterales como única fuente de vitaminas durante periodos de tiempo prolongados para garantizar un adecuado aporte de suplementos.

La rápida realimentación de pacientes desnutridos o con carencias nutricionales puede causar un síndrome de realimentación caracterizado por desviaciones hidroelectrolíticas graves asociadas a complicaciones metabólicas. La realimentación requiere minerales como el fosfato y el magnesio y cofactores como la tiamina. Por lo tanto, con la realimentación se debe iniciar también la administración de suplementos vitamínicos y proporcionar un adecuado suministro de tiamina.

Debido al contenido de vitamina K, se deben monitorizar regularmente los factores de coagulación del paciente. Se ha notificado un aumento de los niveles de ácidos biliares (ácidos biliares totales e individuales, incluido el ácido glicocólico) en los pacientes que reciben suplementos multivitamínicos. Debido al contenido de ácido glicocólico de Viteasy, se recomienda una estrecha monitorización de la función hepática.

Algunas vitaminas (especialmente la A, B2 y B6) son sensibles a la luz ultravioleta (p. ej., luz solar directa o indirecta). Además, los niveles más altos de oxígeno en la solución pueden causar la pérdida, en particular, de las vitaminas A, B1, C y D. Se deben tener en cuenta estos factores si no se logran niveles suficientes de vitaminas.

##### **Monitorización general de la nutrición parenteral**

Se sabe que algunos pacientes con nutrición parenteral (incluida la nutrición parenteral suplementada con vitaminas) desarrollan trastornos hepatobiliares, como colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, con una posible evolución a insuficiencia hepática, así como colecistitis y colelitiasis. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los parámetros de la función hepática en los pacientes con nutrición parenteral tratados con Viteasy. Los pacientes que desarrollen parámetros analíticos anormales u otros signos de trastornos hepatobiliares deben ser evaluados por un médico experto en enfermedades hepáticas con

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el fin de identificar los posibles factores causales y contribuyentes, así como las posibles intervenciones terapéuticas y preventivas.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden necesitar suplementos vitamínicos individualizados. Se debe prestar especial atención a los niveles de vitamina A, ya que la presencia de hepatopatía se asocia a una mayor susceptibilidad a la toxicidad por vitamina A, especialmente en los pacientes con abuso crónico de alcohol. Debido al contenido de ácido glicocólico, es obligatorio monitorizar estrechamente la función hepática en caso de administración repetida o prolongada de Viteasy.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal presentan un posible riesgo de sobredosis/toxicidad en la fase previa a la diálisis debido a la reducción de su capacidad para excretar por vía renal el exceso de vitaminas hidrosolubles. Durante la diálisis, la pérdida de vitaminas, especialmente de vitaminas hidrosolubles, puede generar un aumento de las necesidades de vitaminas. Puede ser necesaria la administración individualizada de suplementos vitamínicos, dependiendo del grado de insuficiencia renal y de la presencia de enfermedades concomitantes. Es necesario prestar especial atención a los pacientes con insuficiencia renal grave con el fin de mantener el nivel de la vitamina D y de prevenir la toxicidad por vitamina A.

#### **Uso en pacientes con deficiencia de B12**

En los pacientes con riesgo de deficiencia de vitamina B12 (cianocobalamina), por ejemplo, pacientes con síndrome de intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, uso de metformina durante más de 4 meses, uso de inhibidores de la bomba de protones o de antihistamínicos H2 durante más de 12 meses, veganos o vegetarianos estrictos y adultos mayores de 75 años, y/o cuando esté previsto el tratamiento durante varias semanas, se recomienda evaluar el estado de la vitamina B12 antes de iniciar el tratamiento con Viteasy.

Después de varios días de administración, las cantidades individuales de cianocobalamina (vitamina B12) y ácido fólico presentes en Viteasy pueden ser suficientes para generar un aumento del número de eritrocitos, del número de reticulocitos y de la concentración de hemoglobina en algunos pacientes con anemia megaloblástica asociada a deficiencia de vitamina B12. Esto podría enmascarar una deficiencia existente de vitamina B12 que requiera dosis de cianocobalamina superiores a las presentes en Viteasy.

Al interpretar las concentraciones de vitamina B12 se debe tener en cuenta que la ingesta reciente de vitamina B12 puede dar lugar a unas concentraciones normales a pesar de que exista deficiencia tisular.

#### **Pacientes pediátricos**

Viteasy está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de 11 años.

#### **Pacientes ancianos**

En general, en los ancianos se debe considerar el ajuste de la dosis (reduciendo la dosis y/o prolongando los intervalos de dosificación) debido a su edad avanzada y a la

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

consiguiendo mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como a las enfermedades concomitantes y a la medicación.

**Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes**  
Este medicamento contiene hasta 2 mmol (46 mg) de sodio por vial.

#### **Interferencia con pruebas serológicas**

El producto no debe administrarse antes de la extracción de muestras de sangre para la detección de la anemia megaloblástica (anemia perniciosa), ya que el ácido fólico administrado puede enmascarar una deficiencia de cianocobalamina y viceversa. La presencia de ácido ascórbico en la sangre y la orina puede causar determinaciones de glucosa falsamente altas o bajas en algunos sistemas de análisis de la glucosa en sangre y orina.

#### **Interferencia con análisis de laboratorio.**

La biotina puede interferir con los análisis de laboratorio basados en la interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados, en función del análisis. El riesgo de interferencia es más elevado en niños y en pacientes con insuficiencia renal y aumenta con dosis más elevadas. Al interpretar los resultados de los análisis de laboratorio, ha de tenerse en cuenta la posible interferencia de la biotina, en particular si se observa una incoherencia con la presentación clínica (p. ej., unos resultados de las pruebas tiroideas que imitan a la enfermedad de Graves en pacientes asintomáticos tratados con biotina o unos resultados falsos negativos en la determinación de troponina en pacientes víctimas de infarto de miocardio tratados con biotina).

En los casos en los que se sospeche dicha interferencia, se deben utilizar pruebas alternativas, si se dispone de ellas, no susceptibles a la interferencia con la biotina.

Se consultará al personal del laboratorio al solicitar pruebas analíticas a pacientes que reciban biotina.

#### **Compatibilidad**

Se deben realizar pruebas de compatibilidad antes de mezclar Viteasy con otras soluciones/emulsiones para perfusión.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los médicos deben considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios para cada paciente concreto antes de prescribir Viteasy.

#### **Embarazo**

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Viteasy en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales en términos de toxicidad para la reproducción son insuficientes.

Se puede considerar el uso de Viteasy durante el embarazo, si es necesario, siempre que se observen las indicaciones y las pautas posológicas con el fin evitar una sobredosis de vitaminas.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe superar la dosis diaria recomendada, ya que dosis altas de vitamina A durante el embarazo pueden causar malformaciones en el feto.

#### **Lactancia**

Viteasy y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se recomienda el uso de Viteasy durante la lactancia debido al riesgo de sobredosis de vitamina A en el recién nacido.

#### **Fertilidad**

No se dispone de datos.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **Reacciones adversas:**

Se han notificado casos raros de reacciones anafilactoides tras la administración parenteral de preparados multivitamínicos.

También se han notificado casos raros de reacciones anafilactoides tras la administración de grandes dosis intravenosas de tiamina, principalmente en pacientes predispuestos a sufrir reacciones alérgicas. No obstante, el riesgo es insignificante si la tiamina se coadministra conjuntamente con otras vitaminas del grupo B.

**Listado de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se presentan según su frecuencia, de la siguiente manera:

**Muy frecuentes:** ( $\geq 1/10$ )

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

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

**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)

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Frecuencia no conocida:** Náuseas, vómitos, diarrea

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

**Frecuencia no conocida:** Reacciones en el lugar de inyección como escozor, exantema

**Trastornos del sistema inmunológico** **Frecuencia no conocida:** Hipersensibilidad, incluso choque anafiláctico

#### **Exploraciones complementarias**

**Frecuencia no conocida:** Aumento de las transaminasas, aumento de la alaninaaminotransferasa, aumento de los ácidos biliares totales, aumento de la

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



gammaglutamiltransferasa, aumento del glutamato deshidrogenasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea

#### **Interacciones:**

Algunos fármacos pueden aumentar o reducir los niveles de vitaminas debido a diferentes interacciones.

Los fármacos que aumentan los niveles de vitaminas son:

- Los retinoides (p. ej., bexaroteno o acitretina) aumentan el riesgo de hipervitaminosis A.

Los fármacos que reducen los niveles de vitaminas son:

- Los fármacos que interfieren con el metabolismo de la vitamina D, incluidos los antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína y primidona), los antineoplásicos (p. ej., antraciclinas, taxanos), la rifampicina, los glucocorticoides, el efavirenz, la zidovudina y el ketoconazol, pueden aumentar el índice de inactivación de la vitamina D.
- Los antagonistas de la piridoxina, incluidas la cicloserina, la hidralazina, la isoniazida, la penicilamina, la fenelzina y la teofilina, y ciertos anticonvulsivos inductores enzimáticos (p. ej., fenitoína o carbamazepina), pueden aumentar las necesidades de piridoxina.
- La etionamida puede causar deficiencia de piridoxina.
- Los antagonistas del ácido fólico (p. ej., metotrexato, pirimetamina), los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (p. ej., fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, primidona) y las dosis altas de catequinas del té pueden causar deficiencia de folato al bloquear la conversión de la forma inactiva a la forma activa del ácido fólico.
- El tratamiento con rifampicina reduce la concentración de vitamina D.

#### **Otras interacciones:**

- El ácido fólico puede interferir con la efectividad de algunos anticonvulsivos como, p. ej., el fenobarbital, la fenitoína, la fosfenitoína y la primidona, con el consiguiente aumento de la frecuencia de las convulsiones.
- Los niveles altos de ácido fólico pueden generar un aumento de la citotoxicidad de las quimioterapias con fluoropirimidinas.
- Deferoxamina: aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca inducida por hierro del mismo como consecuencia de la suplementación con vitamina C (>500 mg).

Consultar las precauciones específicas en la información del producto de la deferoxamina.

- Viteasy contiene vitamina A, lo cual puede provocar un aumento de la hipertensión intracraneal idiopática cuando se usa en combinación con medicamentos que pueden causar hipertensión intracraneal idiopática (p. ej., algunas tetraciclinas).
- Viteasy contiene vitamina K, la cual puede debilitar el efecto de los tratamientos anticoagulantes con derivados de la cumarina (p. ej., acenocumarol, warfarina, fenprocumón). Por lo tanto, durante el tratamiento con este tipo de anticoagulantes se deben vigilar cuidadosamente los factores de la coagulación sanguínea (tiempo de protrombina [TP]/cociente internacional normalizado [INR]) con mayor frecuencia.
- Solución oral de tipranavir: contiene 116 UI/ml de vitamina E, lo que excede de la ingesta diaria recomendada.

#### **Interacciones con otros suplementos vitamínicos:**

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Algunos medicamentos pueden interaccionar con ciertas vitaminas en dosis notablemente superiores a las suministradas con Viteasy. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes que reciben vitaminas procedentes de múltiples fuentes. Cuando proceda, se debe monitorizar a los pacientes en lo que respecta a dichas interacciones y manejarlas de forma acorde.

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología**

**Adultos, adolescentes y niños de 11 años de edad o más:**  
**1 vial al día**

**Ancianos**

La edad por sí sola no implica que la dosis para adultos deba ser ajustada necesariamente. No obstante, el médico debe ser consciente del aumento del riesgo de afecciones que pueden influir sobre la pauta posológica en esta población.

**Pacientes con insuficiencia renal y hepática:**

Durante la administración se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas de las vitaminas y ajustar la pauta posológica en consecuencia.

**Población pediátrica - Niños menores de 11 años de edad:**

Viteasy está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de 11 años.

**Nota:**

Cuando se administre Viteasy con otros productos que contienen vitaminas, se deberá tener en cuenta la cantidad total de estas vitaminas para evitar una sobredosis.

**Forma de administración**

**Vía intravenosa.**

Viteasy se debe administrar lentamente. El tiempo de administración y la velocidad de infusión dependen de las recomendaciones de la solución para perfusión.

**Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento**

Viteasy solo se debe usar como aditivo de soluciones para perfusión. Después de la reconstitución en agua para preparaciones inyectables, o en solución de NaCl de 9 mg/ml o de glucosa de 50 mg/ml, se debe diluir en soluciones/emulsiones para perfusión compatibles. Usar solo si la solución reconstituida es transparente y de color amarillo-naranja.

**Condición de venta:**

**Venta con fórmula médica.**

**Norma farmacológica: 21.4.2.2.N20**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

**3.1.4.6 ATECTURA® BREEZHALER® 150/320 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA**

Expediente : 20209068  
Radicado : 20211165706 / 20231211354 / 20231296976  
Fecha : 23/11/2023  
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 320 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Aectura Breezhale está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004177 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.4.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231211354
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231211354
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165706
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165706

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211165706, 20231211354 y 20231296976 se presenta respuesta al Auto No. 2023004177 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.4.3, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación, de nueva forma farmacéutica, nueva concentración, inserto e información para prescribir versión prospecto internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegados mediante Radicado No. 20231211354, plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante Radicado No. 20211165706 y declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Radicado No. 20211165706 para 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato) y 320 mcg de furoato de mometasona polvo para inhalación cápsula dura (Aectura® Breezhaler®), en la indicación “... *antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate*”.**

**En el mencionado Auto la Sala requirió al interesado para justificar la concentración más alta de la asociación solicitada (150 mcg de indacaterol y 320 mcg de mometasona), dado que en el estudio clínico no se observó que fuera superior a la dosis media.**

**En la respuesta al Auto, el interesado argumenta que el estudio Palladium no fue diseñado para comparar las dos dosis, que por tanto, no se pueden sacar conclusiones al respecto, que se demostró la utilidad de adicionar indacaterol a mometasona y que considera adecuado disponer de la concentración 150/320 para flexibilidad de tratamiento por parte de médicos.**

**La Sala encuentra que la evidencia disponible no demuestra un claro beneficio adicional con la administración de 150 mcg de indacaterol y 320 mcg de mometasona en comparación con 150 mcg de indacaterol y 160 mcg de mometasona, por tanto, recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de la concentración más alta.**

#### **3.1.4.7 AECTURA® BREEZHALER® 150/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA**

Expediente : 20209060  
Radicado : 20211165661 / 20231213053 / 20231297407  
Fecha : 23/11/2023  
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 80 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Aectura Breezhale está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004176 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.4.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231213053
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231213053
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211165661
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211165661

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211165661 / 20231213053 / 20231297407 se presenta respuesta al Auto No. 2023004176 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.4.4, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación, de nueva forma farmacéutica, nueva concentración, inserto e información para prescribir versión prospecto internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegados mediante Radicado No. 20231213053, plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante Radicado No. 20211165661 y declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante Radicado No. 20211165661 para 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato) y 80 mcg de furoato de mometasona polvo para inhalación cápsula dura (Aectura® Breezhaler®), en la indicación “... *antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate*”.

La Sala encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria al Auto, por tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así.

**Composición:** Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 80 mcg de furoato de mometasona

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Aectura Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.

**Contraindicaciones:**

Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.

**Advertencias y precauciones:**

**Deterioro de la enfermedad**

No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.**

**Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Atecura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.**

**Durante el tratamiento con Atecura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consultamédica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Atecura Breezhaler.**

#### **Hipersensibilidad**

**Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Atecura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atecura Breezhaler y sustituirlo por otro.**

#### **Broncoespasmo paradójico**

**Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Atecura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Atecura Breezhaler y sustituirlo por otro.**

#### **Efectos cardiovasculares de los agonistas $\beta$**

**Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , Atecura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.**

**Atecura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirototoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Atecura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.**

**Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

#### **Prevención de infecciones orofaríngeas:**

Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

#### **Hipopotasemia con los agonistas $\beta$**

Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas (véase el apartado INTERACCIONES). En los estudios clínicos de Atecura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

#### **Hiperglucemia**

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Atecura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

#### **Efectos sistémicos de los corticoesteroides**

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Atecura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) 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 incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### **EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Embarazo**

### **Resumen de los riesgos**

Los datos sobre el uso de Atecura Breezhaler o de sus componentes por separado (indacaterol y furoato de mometasona) en mujeres embarazadas no son suficientes para estimar el riesgo que conlleva el medicamento.

El indacaterol no fue teratogénico en la rata ni el conejo después de su administración subcutánea (véase Datos en animales). En los estudios sobre reproducción animal llevados a cabo con ratonas, ratas y conejas gestantes, el furoato de mometasona causó un aumento de las malformaciones fetales y una disminución del crecimiento y la supervivencia fetales.

Solo debe utilizarse Atecura Breezhaler durante el embarazo si el beneficio clínico previsto justifica el riesgo para el feto.

### **Consideraciones clínicas**

#### **Riesgo materno o embriofetal derivado de la enfermedad**

En las mujeres con control asmático escaso o moderado existe mayor riesgo de aparición de ciertos eventos adversos perinatales, como pueden ser la preeclampsia en la madre y la prematuridad, el bajo peso al nacer y el tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. Las asmáticas embarazadas deben ser objeto de vigilancia estrecha y se les debe ajustar la medicación cuanto sea necesario para preservar un control asmático óptimo.

### **Parto**

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el indacaterol puede inhibir el parto por su efecto relajante de la musculatura lisa uterina.

### **Datos en animales**

No se ha estudiado en animales gestantes la combinación de indacaterol y furoato de mometasona.

### **Indacaterol**

En un estudio de administración subcutánea a conejas, los efectos adversos del indacaterol sobre la gestación y el desarrollo embriofetal solo se manifestaron con dosis superiores a 500 veces las que se alcanzan en el ser humano con la inhalación diaria de 150  $\mu\text{g}$  (en términos de AUC<sub>0-24h</sub>). El indacaterol no afectó el desempeño reproductor general en un estudio de fecundidad realizado en ratas, pero en el estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en esa misma especie se observó una disminución de la cantidad de hembras preñadas de la generación F1.

### **Furoato de mometasona**

Al igual que otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es teratogénico en roedores y conejos. Los efectos observados fueron hernia umbilical en las ratas; paladar hendido en los ratones; y agenesia de la vesícula biliar, hernia umbilical y patas delanteras flexionadas en los conejos. También hubo un menor aumento de peso corporal materno, efectos sobre el crecimiento fetal (menor peso corporal fetal, osificación retardada o

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ambas cosas) en las ratas, los conejos y los ratones, así como una menor supervivencia de la prole en los ratones. En los estudios de la función reproductora, la administración subcutánea de 15 µg/kg de furoato de mometasona prolongó la gestación y dificultó el parto, lo que se acompañó de una reducción del peso corporal y la supervivencia de la prole.

## **Lactancia**

### **Resumen de los riesgos**

No se dispone de información sobre la presencia de indacaterol o furoato de mometasona en la leche materna humana, sus efectos en un bebé amamantado ni sobre los efectos en la secreción láctea. Otros corticoesteroides inhalados parecidos al furoato de mometasona pasan a la leche materna humana. El indacaterol (incluidos sus metabolitos) y el furoato de mometasona se detectaron en la leche de las ratas en lactación.

Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna sobre el desarrollo y la salud del bebé junto con la necesidad clínica que suponga Atecura Breezhaler para la madre y los efectos adversos que pudiera presentar el bebé amamantado como consecuencia de Atecura Breezhaler o de la enfermedad subyacente de la madre.

## **Mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **Infertilidad**

Los estudios de reproducción y los demás datos obtenidos en animales no revelaron problemas de fecundidad en los machos ni en las hembras.

### **Reacciones adversas:**

### **Resumen del perfil toxicológico**

El perfil toxicológico de Atecura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atecura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

## **La reacción adversa más frecuente a Atecura Breezhaler fue la cefalea**

### **Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ).

Acta No. 09 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM**

| Reacciones adversas                          | Ateectura Breezhaler                                                                                         |                                                                                                        | Furoato de mometasona                                                                                    |                                                                                                      | Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos] |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | 150/160 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 437 | 150/320 µg una vez al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 443 | 400 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 443 | 400 µg dos veces al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 440 |                                                                                    |
| Infecciones e infestaciones                  |                                                                                                              |                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                      |                                                                                    |
| Candidiasis*1                                | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,63)                                                                                     | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,34)                                                                               | 1,25 [5]<br>(0,48; 2,75)                                                                                 | 0,71 [5]<br>(0,20; 1,94)                                                                             | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos del sistema inmunitario           |                                                                                                              |                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                      |                                                                                    |
| Hipersensibilidad*2                          | 1,20 [6]<br>(0,46; 2,64)                                                                                     | 1,88 [8]<br>(0,89; 3,53)                                                                               | 2,26 [10]<br>(1,12; 4,10)                                                                                | 0 [0]                                                                                                | Frecuente                                                                          |
| Angioedema*3                                 | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,58)                                                                                     | 0 [0]                                                                                                  | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                                 | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                             | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                                                                                                              |                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                      |                                                                                    |
| Hiper glucemia*4                             | 0,98 [4]<br>(0,33; 2,36)                                                                                     | 0,97 [5]<br>(0,33; 2,33)                                                                               | 1,52 [6]<br>(0,63; 3,13)                                                                                 | 0,23 [1]<br>(0,02; 1,21)                                                                             | Infrecuente                                                                        |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



| Reacciones adversas                                    | Atecura Breezhaler                                                                                         |                                                                                                      | Furoato de mometasona                                                                                  |                                                                                                    | Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos] |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | 150/160 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 437 | 150/320 µg una vez al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 443 | 400 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 443 | 400 µg dos veces al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 440 |                                                                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                        |                                                                                                            |                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                                    |                                                                                    |
| Cefalea* <sup>5</sup>                                  | 5,29 [25]<br>(3,42; 7,73)                                                                                  | 6,22 [39]<br>(4,18; 8,82)                                                                            | 5,84 [33]<br>(3,85; 8,40)                                                                              | 5,75 [37]<br>(3,79; 8,27)                                                                          | Frecuente                                                                          |
| Trastornos cardíacos                                   |                                                                                                            |                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                                    |                                                                                    |
| Taquicardia* <sup>6</sup>                              | 0,23 [1]<br>(0,02; 1,25)                                                                                   | 0,73 [3]<br>(0,21; 2,00)                                                                             | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,31)                                                                               | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,32)                                                                           | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    |                                                                                                            |                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                                    |                                                                                    |
| Dolor orofaríngeo* <sup>7</sup>                        | 1,92 [9]<br>(0,91; 3,60)                                                                                   | 3,11 [14]<br>(1,74; 5,10)                                                                            | 2,87 [14]<br>(1,57; 4,81)                                                                              | 2,41 [10]<br>(1,24; 4,24)                                                                          | Frecuente                                                                          |
| Disfonia                                               | 1,64 [7]<br>(0,73; 3,22)                                                                                   | 1,86 [9]<br>(0,88; 3,49)                                                                             | 0,69 [3]<br>(0,19; 1,88)                                                                               | 0,68 [4]<br>(0,19; 1,88)                                                                           | Frecuente                                                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                                                                                                            |                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                                    |                                                                                    |
| Erupción* <sup>8</sup>                                 | 0 [0]                                                                                                      | 0,93 [4]<br>(0,31; 2,23)                                                                             | 0,51 [2]<br>(0,10; 1,71)                                                                               | 0 [0]                                                                                              | Infrecuente                                                                        |
| Prurito* <sup>9</sup>                                  | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,32)                                                                                   | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                             | 0,71 [3]<br>(0,20; 1,96)                                                                               | 0 [0]                                                                                              | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                                                                                                            |                                                                                                      |                                                                                                        |                                                                                                    |                                                                                    |
| Dolor musculoesquelético* <sup>10</sup>                | 4,53 [24]<br>(2,83; 6,83)                                                                                  | 2,65 [11]<br>(1,41; 4,54)                                                                            | 2,16 [9]<br>(1,07; 3,91)                                                                               | 2,62 [17]<br>(1,39; 4,50)                                                                          | Frecuente                                                                          |
| Espasmos musculares                                    | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,58)                                                                                   | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,57)                                                                             | 0 [0]                                                                                                  | 0,72 [3]<br>(0,20; 1,96)                                                                           | Infrecuente                                                                        |

\*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

<sup>1</sup> Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.

<sup>2</sup> Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.

<sup>3</sup> Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.

<sup>4</sup> Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.

<sup>5</sup> Cefalea, cefalea tensional.

<sup>6</sup> Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.

<sup>7</sup> Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.

<sup>8</sup> Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

<sup>9</sup> Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

<sup>10</sup> Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

## Interacciones:

### Interacciones vinculadas con Atecura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Atecura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Aectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

#### **Medicamentos que prolongan el intervalo QTc**

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , Aectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

#### **Tratamiento hipopotasemiante**

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ .

#### **Bloqueantes adrenérgicos $\beta$**

Los bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . En consecuencia, no debe coadministrarse Aectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos  $\beta$ , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  cardiosselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

#### **Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P**

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Aectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600  $\mu$ g indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.

No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada**

No se ha estudiado la administración simultánea de Aectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

**Poblaciones Especiales:**

**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

**Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

**Pacientes pediátricos (menores de 12 años)**

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

**Vía de administración:** Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología**

**Población destinataria general**

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/80  $\mu\text{g}$  una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/160  $\mu\text{g}$  una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Aectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Aectura Breezhaler es 150/160  $\mu\text{g}$  una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador), equivalente a 125  $\mu\text{g}$  de indacaterol y 127.5  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

### Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atecura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atecura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

### Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atecura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atecura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)** No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 16.3.0.0.N20

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                                     | FORMA FARMACÉUTICA                   | CONCENTRACIÓN    |
|---------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| R03AK14 | ACETATO<br>INDACATEROL +<br>FUROATO DE<br>MOMETASONA | CÁPSULA CON<br>POLVO PARA<br>INHALAR | 150 MCG + 80 MCG |

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

### 3.1.4.8 ATECTURA® BREEZHALER® 150/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208413  
Radicado : 20211159629 / 20231210265 / 20231296964  
Fecha : 23/11/2023  
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 160 mcg de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Indicaciones:**

Aectura Breezhale está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004030 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.4.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231210265
- Información para Prescribir Versión Prospecto Internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20231210265
- Plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante radicado No. 20211159629
- Declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211159629

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211159629 / 20231210265 / 20231296964 se presenta respuesta al Auto No. 2023004030 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.4.2., para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación, de nueva forma farmacéutica, nueva concentración, inserto e información para prescribir versión prospecto internacional 5 de marzo de 2020 corr 10 de junio de 2020 allegados mediante Radicado No. 20231210265, plan de gestión de riesgos de seguridad para la UE versión 1.3 allegado mediante Radicado No. 20211159629 y declaración sucinta versión 1.2 del 5 de marzo de 2020 allegado mediante Radicado No. 20211159629 para 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato) y 160 mcg de furoato de mometasona polvo para inhalación cápsula dura (Aectura® Breezhaler®), en la indicación “... *antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate*”.

La Sala encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria al Auto, por tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), y 160 mcg de furoato de mometasona

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Aectura Breezhale está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticoide inhalado y agonista beta de acción corta de rescate.**

**Contraindicaciones:**

**Aectura Breezhaler está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes.**

**Advertencias y precauciones:**

**Deterioro de la enfermedad**

**No se debe usar Aectura Breezhaler para tratar síntomas asmáticos agudos (por ejemplo, episodios agudos de broncoespasmo), para los cuales es preciso un broncodilatador de acción rápida. El aumento del uso de broncodilatadores de acción rápida para aliviar síntomas indica un deterioro del control, en cuyo caso los pacientes deberían ser examinados por un médico.**

**Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con Aectura Breezhaler sin supervisión médica, ya que pueden reaparecer síntomas tras dicha interrupción.**

**Durante el tratamiento con Aectura Breezhaler podrían presentarse eventos adversos asmáticos y agudizaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que acudan a consultamédica en caso de que los síntomas asmáticos sigan sin controlarse o empeoren después de comenzar el tratamiento con Aectura Breezhaler.**

**Hipersensibilidad**

**Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Aectura Breezhaler. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica en especial, angioedema (por ejemplo, dificultad para respirar o ingerir, o hinchazón de la lengua, los labios y el rostro), urticaria o erupción cutánea, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.**

**Broncoespasmo paradójico**

**Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Aectura Breezhaler puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Aectura Breezhaler y sustituirlo por otro.**

**Efectos cardiovasculares de los agonistas  $\beta$**

**Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , Aectura Breezhaler puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el tratamiento.**

**Aectura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . Aunque se ha descrito que los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Atecura Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

#### **Prevención de infecciones orofaríngeas:**

Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

#### **Hipopotasemia con los agonistas $\beta$**

Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con estados severos, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas (véase el apartado INTERACCIONES). En los estudios clínicos de Atecura Breezhaler realizados con las dosis terapéuticas recomendadas no se ha observado hipopotasemia de importancia clínica.

#### **Hiperglucemia**

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  y corticoesteroides puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Atecura Breezhaler se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos.

#### **Efectos sistémicos de los corticoesteroides**

Con los corticoesteroides inhalados, en especial cuando se administran en dosis altas y durante tiempos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos. La aparición de estos efectos es mucho menos probable que con los corticoesteroides orales, y varía de un paciente a otro y con los diferentes preparados de corticoesteroides.

Atecura Breezhaler se debe usar con cautela en los pacientes que tengan tuberculosis pulmonar o infecciones crónicas o sin tratar.

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto, es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) 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 incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

## **EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**

### **Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

Los datos sobre el uso de Atecura Breezhaler o de sus componentes por separado (indacaterol y furoato de mometasona) en mujeres embarazadas no son suficientes para estimar el riesgo que conlleva el medicamento.

El indacaterol no fue teratógeno en la rata ni el conejo después de su administración subcutánea (véase Datos en animales). En los estudios sobre reproducción animal llevados a cabo con ratonas, ratas y conejas gestantes, el furoato de mometasona causó un aumento de las malformaciones fetales y una disminución del crecimiento y la supervivencia fetales.

Solo debe utilizarse Atecura Breezhaler durante el embarazo si el beneficio clínico previsto justifica el riesgo para el feto.

### **Consideraciones clínicas**

#### **Riesgo materno o embriofetal derivado de la enfermedad**

En las mujeres con control asmático escaso o moderado existe mayor riesgo de aparición de ciertos eventos adversos perinatales, como pueden ser la preeclampsia en la madre y la prematuridad, el bajo peso al nacer y el tamaño pequeño para la edad gestacional en el neonato. Las asmáticas embarazadas deben ser objeto de vigilancia estrecha y se les debe ajustar la medicación cuanto sea necesario para preservar un control asmático óptimo.

#### **Parto**

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el indacaterol puede inhibir el parto por su efecto relajante de la musculatura lisa uterina.

#### **Datos en animales**

No se ha estudiado en animales gestantes la combinación de indacaterol y furoato de mometasona.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Indacaterol**

En un estudio de administración subcutánea a conejas, los efectos adversos del indacaterol sobre la gestación y el desarrollo embriofetal solo se manifestaron con dosis superiores a 500 veces las que se alcanzan en el ser humano con la inhalación diaria de 150 µg (en términos de AUC<sub>0-24h</sub>). El indacaterol no afectó el desempeño reproductor general en un estudio de fecundidad realizado en ratas, pero en el estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en esa misma especie se observó una disminución de la cantidad de hembras preñadas de la generación F1.

### **Furoato de mometasona**

Al igual que otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es teratógeno en roedores y conejos. Los efectos observados fueron hernia umbilical en las ratas; paladar hendido en los ratones; y agenesia de la vesícula biliar, hernia umbilical y patas delanteras flexionadas en los conejos. También hubo un menor aumento de peso corporal materno, efectos sobre el crecimiento fetal (menor peso corporal fetal, osificación retardada o ambas cosas) en las ratas, los conejos y los ratones, así como una menor supervivencia de la prole en los ratones. En los estudios de la función reproductora, la administración subcutánea de 15 µg/kg de furoato de mometasona prolongó la gestación y dificultó el parto, lo que se acompañó de una reducción del peso corporal y la supervivencia de la prole.

### **Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

No se dispone de información sobre la presencia de indacaterol o furoato de mometasona en la leche materna humana, sus efectos en un bebé amamantado ni sobre los efectos en la secreción láctea. Otros corticoesteroides inhalados parecidos al furoato de mometasona pasan a la leche materna humana. El indacaterol (incluidos sus metabolitos) y el furoato de mometasona se detectaron en la leche de las ratas en lactación.

Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna sobre el desarrollo y la salud del bebé junto con la necesidad clínica que suponga Atecura Breezhaler para la madre y los efectos adversos que pudiera presentar el bebé amamantado como consecuencia de Atecura Breezhaler o de la enfermedad subyacente de la madre.

### **Mujeres y varones con capacidad de procrear**

#### **Infertilidad**

Los estudios de reproducción y los demás datos obtenidos en animales no revelaron problemas de fecundidad en los machos ni en las hembras.

### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil toxicológico**

El perfil toxicológico de Atecura Breezhaler se determinó a partir de los datos de seguridad de tres estudios de fase III en los cuales participaron 2497 pacientes asmáticos adultos o adolescentes que recibieron Atecura Breezhaler 150/80, 150/160 o 150/320 µg una vez al día durante lapsos de hasta 52 semanas.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La reacción adversa más frecuente a Atecura Breezhaler fue la cefalea

### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas es la observada en el estudio clínico PALLADIUM de 52 semanas (Tabla 1). En otro estudio clínico de 12 semanas (QUARTZ) se observó un perfil de eventos parecido, aunque no se observaron eventos de angioedema, mialgia, erupción ni taquicardia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ).

Tabla 1. Incidencia acumulada estimada (%) de reacciones adversas en la semana 52 del estudio PALLADIUM

| Reacciones adversas                          | Atecura Breezhaler                                                                                            |                                                                                                         | Furoato de mometasona                                                                                     |                                                                                                       | Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos] |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | 150/160 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 437 | 150/320 µg una vez al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 443 | 400 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 443 | 400 µg dos veces al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%)<br>[cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N = 440 |                                                                                    |
| Infecciones e infestaciones                  |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                       |                                                                                    |
| Candidiasis*1                                | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,63)                                                                                      | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,34)                                                                                | 1,25 [5]<br>(0,48; 2,75)                                                                                  | 0,71 [5]<br>(0,20; 1,94)                                                                              | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos del sistema inmunitario           |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                       |                                                                                    |
| Hipersensibilidad*2                          | 1,20 [6]<br>(0,46; 2,64)                                                                                      | 1,88 [8]<br>(0,89; 3,53)                                                                                | 2,26 [10]<br>(1,12; 4,10)                                                                                 | 0 [0]                                                                                                 | Frecuente                                                                          |
| Angioedema*3                                 | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,58)                                                                                      | 0 [0]                                                                                                   | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                                  | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                              | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                                       |                                                                                    |
| Hiper glucemia*4                             | 0,98 [4]<br>(0,33; 2,36)                                                                                      | 0,97 [5]<br>(0,33; 2,33)                                                                                | 1,52 [6]<br>(0,63; 3,13)                                                                                  | 0,23 [1]<br>(0,02; 1,21)                                                                              | Infrecuente                                                                        |

Acta No. 09 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



| Reacciones adversas                                    | Ateectura Breezhaler                                                                                      |                                                                                                     | Furoato de mometasona                                                                                 |                                                                                                   | Categoría de frecuencia [teniendo en cuenta la mayor frecuencia de los dos grupos] |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | 150/160 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 437 | 150/320 µg una vez al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 443 | 400 µg una vez al día<br>Dosis intermedia<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 443 | 400 µg dos veces al día<br>Dosis alta<br>Tasa (%) [cantidad de eventos]<br>(IC del 95%)<br>N= 440 |                                                                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                        |                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                    |
| Cefalea* <sup>5</sup>                                  | 5,29 [25]<br>(3,42; 7,73)                                                                                 | 6,22 [39]<br>(4,18; 8,82)                                                                           | 5,84 [33]<br>(3,85; 8,40)                                                                             | 5,75 [37]<br>(3,79; 8,27)                                                                         | Frecuente                                                                          |
| Trastornos cardíacos                                   |                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                    |
| Taquicardia* <sup>6</sup>                              | 0,23 [1]<br>(0,02; 1,25)                                                                                  | 0,73 [3]<br>(0,21; 2,00)                                                                            | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,31)                                                                              | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,32)                                                                          | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    |                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                    |
| Dolor orofaríngeo* <sup>7</sup>                        | 1,92 [9]<br>(0,91; 3,60)                                                                                  | 3,11 [14]<br>(1,74; 5,10)                                                                           | 2,87 [14]<br>(1,57; 4,81)                                                                             | 2,41 [10]<br>(1,24; 4,24)                                                                         | Frecuente                                                                          |
| Disfonia                                               | 1,64 [7]<br>(0,73; 3,22)                                                                                  | 1,86 [9]<br>(0,88; 3,49)                                                                            | 0,69 [3]<br>(0,19; 1,88)                                                                              | 0,68 [4]<br>(0,19; 1,88)                                                                          | Frecuente                                                                          |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                    |
| Erupción* <sup>8</sup>                                 | 0 [0]                                                                                                     | 0,93 [4]<br>(0,31; 2,23)                                                                            | 0,51 [2]<br>(0,10; 1,71)                                                                              | 0 [0]                                                                                             | Infrecuente                                                                        |
| Prurito* <sup>9</sup>                                  | 0,25 [1]<br>(0,02; 1,32)                                                                                  | 0,48 [2]<br>(0,10; 1,62)                                                                            | 0,71 [3]<br>(0,20; 1,96)                                                                              | 0 [0]                                                                                             | Infrecuente                                                                        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                                                                                                           |                                                                                                     |                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                    |
| Dolor musculoesquelético* <sup>10</sup>                | 4,53 [24]<br>(2,83; 6,83)                                                                                 | 2,65 [11]<br>(1,41; 4,54)                                                                           | 2,16 [9]<br>(1,07; 3,91)                                                                              | 2,62 [17]<br>(1,39; 4,50)                                                                         | Frecuente                                                                          |
| Espasmos musculares                                    | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,58)                                                                                  | 0,47 [2]<br>(0,10; 1,57)                                                                            | 0 [0]                                                                                                 | 0,72 [3]<br>(0,20; 1,96)                                                                          | Infrecuente                                                                        |

\*Indica un agrupamiento de los términos preferentes (PT) observados en los tres estudios de fase III.

<sup>1</sup> Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.

<sup>2</sup> Erupción medicamentosa, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, urticaria.

<sup>3</sup> Edema alérgico, angioedema, hinchazón periorbitaria, hinchazón del párpado.

<sup>4</sup> Glucosa elevada en sangre, hiperglucemia.

<sup>5</sup> Cefalea, cefalea tensional.

<sup>6</sup> Frecuencia cardíaca aumentada, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular.

<sup>7</sup> Dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, irritación de garganta, odinofagia.

<sup>8</sup> Erupción medicamentosa, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

<sup>9</sup> Prurito anal, prurito ocular, prurito nasal, prurito, prurito genital.

<sup>10</sup> Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético.

## Interacciones:

### Interacciones vinculadas con Ateectura Breezhaler

No se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con Ateectura Breezhaler. La información relativa a posibles interacciones se basa en las descritas para cada uno de sus componentes en monoterapia.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dadas las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación, se considera improbable que vayan a aparecer interacciones farmacocinéticas de importancia clínica mediadas por Aectura Breezhaler cuando se emplea en las dosis clínicas.

La coadministración por inhalación oral de indacaterol y furoato de mometasona no afectó la farmacocinética de ninguna de estas sustancias activas en estado de equilibrio.

#### **Medicamentos que prolongan el intervalo QTc**

Como sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , Aectura Breezhaler se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

#### **Tratamiento hipopotasemiante**

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ .

#### **Bloqueantes adrenérgicos $\beta$**

Los bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . En consecuencia, no debe coadministrarse Aectura Breezhaler con bloqueantes adrenérgicos  $\beta$ , salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos  $\beta$  cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

#### **Interacción con inhibidores de la CYP3A4 y la glucoproteína P**

La inhibición de la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Aectura Breezhaler.

La inhibición de los principales elementos implicados en la depuración del indacaterol (CYP3A4 y gpP) o el furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta la exposición sistémica al indacaterol o el furoato de mometasona hasta incluso duplicarla.

Los datos acopiados con el tratamiento con indacaterol en estudios de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de 600  $\mu\text{g}$  indican que la magnitud del aumento de la exposición al indacaterol que se deriva de las interacciones no supone problema de seguridad alguno.

Puesto que la concentración plasmática alcanzada con la inhalación es muy baja, es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas de importancia clínica con furoato de mometasona.

No obstante, la exposición sistémica al furoato de mometasona podría aumentar cuando se coadministran inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol, el itraconazol, el nelfinavir, el ritonavir y el cobicistat).

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada**

No se ha estudiado la administración simultánea de Aectura Breezhaler con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada, y no se recomienda porque podría potenciar las reacciones adversas

**Poblaciones Especiales:**

**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

**Disfunción hepática**

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Aectura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Aectura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

**Pacientes pediátricos (menores de 12 años)**

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Aectura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Aectura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años

**Vía de administración:** Para uso exclusivo por vía inhalatoria. Las cápsulas de Aectura Breezhaler no deben ingerirse.

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología**

**Población destinataria general**

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y una dosis baja de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/80  $\mu\text{g}$  una vez al día.

En los pacientes que precisen una combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y una dosis intermedia o alta de un corticoesteroide inhalado, se recomienda la inhalación del contenido de una cápsula de Aectura Breezhaler 150/160  $\mu\text{g}$  una vez al día.

Los pacientes suelen notar la mejoría de la función pulmonar en los 5 min posteriores a la inhalación de Aectura Breezhaler. No obstante, se debe informar al paciente de que para mantener controlados los síntomas asmáticos es necesario usar a diario el medicamento, y que dicho uso debe mantenerse aun cuando no se tengan síntomas.

La dosis máxima recomendada de Aectura Breezhaler es 150/160  $\mu\text{g}$  una vez al día (la que sale por la boquilla del inhalador), equivalente a 125  $\mu\text{g}$  de indacaterol y 127.5  $\mu\text{g}$  de furoato de mometasona.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

### Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Dado que no se cuenta con datos sobre Atecura Breezhaler en sujetos con disfunción hepática severa, Atecura Breezhaler solo debe usarse en estos pacientes si el beneficio previsto compensa el riesgo.

### Pacientes pediátricos (menores de 12 años)

En los pacientes pediátricos (mayores de 12 años) se puede usar Atecura Breezhaler con la misma posología que en los adultos. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Atecura Breezhaler en pacientes menores de 12 años.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)** No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 16.3.0.0.N20

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                                     | FORMA FARMACÉUTICA                   | CONCENTRACIÓN     |
|---------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| R03AK14 | ACETATO<br>INDACATEROL +<br>FUROATO DE<br>MOMETASONA | CÁPSULA CON<br>POLVO PARA<br>INHALAR | 150 MCG + 160 MCG |

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

### 3.1.4.9 SUGAMET (Evogliptina 2,5 mg + Metformina 850 mg)

Expediente : 20203962  
Radicado : 20211109557 / 20231335497  
Fecha : 20/12/2023  
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta contiene de metformina clorhidrato 850 mg, evogliptina tartrato equivalente a evogliptina 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Indicaciones:**

Esta indicado como complemento de dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que son apropiados para la administración conjunta de Evogliptina y metformina.

- Pacientes con control glucémico inadecuado en la monoterapia con metformina
- Alternativa para la terapia combinada de Evogliptina y metformina

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008449 emitido mediante Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.4.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231335497

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de evogliptina 2.5 mg + metformina 850 mg del producto Sugamet®, teniendo en cuenta que no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.4.1. Lo anterior, por cuanto, no se allegaron los perfiles de disolución comparativos en los cuatros medios (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) frente al biolote No 275/20 de evogliptina 5 mg + metformina 1000 mg, tampoco la validación completa incluyendo el 20% de los cromatogramas de la validación analítica, y de los perfiles. Adicionalmente, la capa de evogliptina no es proporcional a la formulación presentada para evogliptina 5 mg + metformina 1000 mg del producto Sugamet®, por lo que la asociación no podría optar por bioexención por proporcionalidad de dosis.

**3.1.4.10 SITAZIT-M® 50/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20188241  
Radicado : 20201161877 / 20231298325 / 20241054139  
Fecha : 06/03/2024  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 50 mg de sitagliptina clorhidrato y 1000 mg de metformina clorhidrato

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea como un complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR (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 siguientes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR.

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009443, emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación para la obtención de registro sanitario
- Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.
- Inserto e Información para prescribir versión SEPTIEMBRE 2023, allegado mediante radicado No. 20241054139.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Sitazit-M® 50/1000 mg tableta recubierta, fabricado por Hetero Labs Limited con domicilio en Popepally Village Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist. Telangana India, frente al producto Janumet® 50 mg/1000 mg tableta recubierta fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd en cuanto a que no allegan las curvas de concentración sanguínea Vs. Tiempo de cada formulación ni de manera individual por cada sujeto. No dando cumplimiento al numeral 7.8 de la Resolución 1124 del 2016 en cuando se deben graficar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo y debe ser trazado en escala lineal/lineal y en escala log/lineal.

**Se recuerda al interesado que, al ser un trámite unificado esta evaluación solo aplica para la concentración de Sitazit-M® 50/1000 mg tableta recubierta.**

#### **3.1.4.11 SITAZIT-M® 50/850 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20189120  
Radicado : 20201174218 / 20231239705 / 20241013808  
Fecha : 23/01/2024  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de sitagliptina clorhidrato y 850 mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado 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.

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea como un complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR (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 siguientes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR.

Sitagliptina + Metformina Clorhidrato está indicado en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005884, emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación para la obtención de registro sanitario
- Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.
- Inserto e Información para prescribir versión SEPTIEMBRE 2023, allegado mediante radicado No. 20241013808.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por parte del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de Medicamentos y Productos Biológicos en relación con el estudio *in vivo* para el producto SITAZIT-M® 50/1000MG tableta recubierta, fabricado por Hetero Labs Limited con domicilio en Popepally Village Hacerla Mandal, Mahaboobnagar Dist. Telangana India, frente al producto JANUMET® 50mg/1000mg tableta recubierta fabricado por Merck Sharp & Dohme Ltd. y el estudio de bioequivalencia para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto SITAZIT-M® 50/850MG fabricado por Hetero Las Limited, se recomienda negar el estudio de Bioequivalencia:

En cuanto a que:

El estudio *in vivo* había sido evaluado mediante el mismo radicado 20201174218 del 10 de septiembre 2020 del cual se emitió auto N°2023009443 del 15 de septiembre de 2023, y no

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dio respuesta satisfactoria a los requerimientos, no se allegaron las curvas de concentración sanguínea Vs Tiempo de cada formulación de manera individual por cada sujeto dando incumplimiento al requerimiento del acta No. 21 de 2021 Numeral 3.1.7.2 y al numeral 7.8 de la Resolución 1124 del 2016 (se deben graficar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo y debe ser trazado en escala lineal/lineal y en escala log/lineal), así mismo, no se allegaron los perfiles comparativos de disolución del Biolote Metformina/Sitagliptina 50mg/1000 mg lote SIM17001 con la concentración de Sitagliptina/Metformina HCL 50mg/850mg en los medios de disolución pH 1,2 y 4,5 y cálculo de f2 para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016 y no se allegó el 20% de los soportes cromatográficos lo cual incumple el numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016 y Circular No. 1000-113-18.

Se recuerda al interesado que al ser un trámite unificado esta evaluación solo aplica para la concentración de SITAZIT-M® 50/1000MG tableta recubierta.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 DENSIMET ® 4000 U.I CAPSULAS DURAS CON CONTENIDO LIQUIDO

Expediente : 20199442  
Radicado : 20211052310 / 20211281078  
Fecha : 14/12/2021  
Interesado : NOVAMED S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Vitamina D3 (1'000,000 U.I./g) 4 mg equivalente a 4000 UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012797, 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.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Densimet ® 4000 U.I cápsulas duras con contenido líquido, principio activo Vitamina D3, en la indicación: *“Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D”*.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**La Sala solicita al interesado para que:**

**Aclarar en la composición que la equivalencia de 4000 U.I. de vitamina D3 es 100 mcg y no 4 mg como aparece relacionado en la solicitud ((1'000,000 U.I./g) 4 mg).**

**La Sala recomienda solicitar al interesado que organice, verifique y complete la información farmacológica, dado que lo allegado no corresponde con información conocida para vitamina D3 (colecalfierol), en los diversos apartados.**

**Asimismo, el interesado debe incluir información relacionada con fertilidad, embarazo y lactancia y sobredosis.**

**Con respecto a la condición de venta, la Sala considera que la condición de venta es con fórmula facultativa, debido a que no cumple con el criterio 2 del artículo 1 de la Resolución 0886 del 2004 y adicionalmente, la concentración del producto de referencia corresponde a la dosis diaria máxima (4000 U.I.).**

**La Sala solicita al Grupo de Registro verificar la pertinencia de la nueva forma farmacéutica solicitada (cápsula dura con contenido líquido) para garantizar la integridad (hermeticidad) de la misma, dado que la forma farmacéutica habitual es cápsula blanda con contenido líquido.**

**3.1.5.2 SKUDEXA® 75 MG / 25 MG GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL EN SACHET**

Expediente : 20208446

Radicado : 20211160003 / 20231209040 / 20231253211

Fecha : 26/09/2023

Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA S.L.U SUCURSAL COLOMBIA

Composición: Cada sachet contiene hidrocloreto de tramadol 75 mg y dexketoprofeno (como dexketoprofeno trometamol) 25 mg

Forma farmacéutica: Granulado para Solución oral en sachet

Indicaciones:

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005468 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.5.3., 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
- Inserto Skudexa (Tramadol 75 mg + Dexketoprofeno 25 mg) Gránulos para solución oral en sachet. Versión abril 2021, allegado mediante radicado No. 20231253211

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Información para Prescribir Skudexa (Tramadol 75 mg + Dexketoprofeno 25 mg) Gránulos para solución oral en sachet. Versión abril 2021, allegado mediante radicado No. 20231253211

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023005468 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEM numeral 3.1.5.3 con el fin de continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario, inserto e información para prescribir versión abril 2021, allegados mediante Radicado No. 20231253211. En el mencionado Auto se requirió justificar la nueva asociación.

En la respuesta al Auto, el interesado acepta el concepto de la Sala y justifica la nueva forma farmacéutica con el argumento de la importancia y posicionamiento actual de la analgesia multimodal, que los fármacos incluidos en la asociación tienen diferentes mecanismos de acción que son complementarios. También hace referencia al bajo potencial adictivo de tramadol, el ahorro de opioides con la asociación y la existencia de otras asociaciones similares aprobadas. Justifica la forma farmacéutica para los pacientes que tengan dificultad con la deglución.

La Sala recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada sachet contiene hidrocloreuro de tramadol 75 mg y dexketoprofeno (como dexketoprofeno trometamol) 25 mg

**Forma farmacéutica:** Granulado para solución oral en sachet

**Indicaciones:**

Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

**Contraindicaciones:**

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Skudexa está contraindicado en la cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 59$  ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

**No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:**

- Pacientes menores de 18 años
- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días.
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- depresión respiratoria grave.

**Skudexa está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.**

**Precauciones y advertencias:**

**Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.**

**Dexketoprofeno**

**Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.**

**Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.**

**Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.**

**Seguridad gastrointestinal**

**Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.**

**Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dextetoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.**

**Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.**

**En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).**

**Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.**

**Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.**

#### **Seguridad renal**

**Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.**

**Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.**

**Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.**

#### **Seguridad hepática**

**Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST),**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

también conocida como transaminasa glutámico- oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

#### **Seguridad cardiovascular y cerebrovascular**

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

#### **Reacciones cutáneas**

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debería interrumpir la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes. El dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y empeorar así el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida comunitariamente y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando este medicamento se administra para aliviar el dolor en relación con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

#### **Otra información**

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico).

Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Este medicamento contiene 2,7 g de sacarosa por dosis, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### **Tramadol**

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC, Sistema Nervioso Central, conocida como síndrome serotoninérgico.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.**

**El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.**

**Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.**

**En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.**

**Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.**

**Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).**

**Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.**

**Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.**

**Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

**Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.**

**Insuficiencia suprarrenal**

**Los analgésicos opioides pueden ocasionalmente causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere monitorización y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p. Ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.**

**Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:**

**El uso concomitante de Skudexa y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Skudexa con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas.

#### Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

| <u>Población</u>  | <u>Prevalencia %</u> |
|-------------------|----------------------|
| Africana/etíope   | 29 %                 |
| Afroamericana     | 3,4 % a 6,5 %        |
| Asiática          | 1,2 % a 2 %          |
| Caucásica         | 3,6 % a 6,5 %        |
| Griega            | 6,0 %                |
| Húngara           | 1,9 %                |
| Europea del norte | 1 % a 2 %            |

#### Reacciones adversas:

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Skudexa y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen 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 ( $< 1/10.000$ )**

**Desconocidas (no es estimable a partir de los datos disponibles)**

| CLASIFICACIÓN MedDRA<br>POR ÓRGANOS Y<br>SISTEMAS  | Reacción adversa                                                                      | Frecuencia     |                |             |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                                                    |                                                                                       | Skudexa        | Dexketoprofeno | Tramadol    |
| Trastornos de la sangre<br>y del sistema linfático | Trombocitosis                                                                         | Poco frecuente |                |             |
|                                                    | Neutropenia                                                                           | -              | Muy rara       | -           |
|                                                    | Trombocitopenia                                                                       | -              | Muy rara       | -           |
| Trastornos del sistema<br>inmunológico             | Hipersensibilidad<br>(p.ej., disnea,<br>broncoespasmo,<br>sibilancias,<br>angioedema) | -              | Muy rara       | Rara        |
|                                                    | Reacciones<br>anafilácticas,<br>incluyendo shock<br>anafiláctico.                     | -              | Muy rara       | Rara        |
|                                                    | Edema laríngeo                                                                        | Poco frecuente | Rara           | -           |
| Trastornos del<br>metabolismo y de la<br>nutrición | Trastorno del apetito                                                                 |                |                | Rara        |
|                                                    | Disminución del<br>apetito                                                            | -              | Rara           | -           |
|                                                    | Hipoglucemia                                                                          |                |                | Desconocida |
|                                                    | Hipopotasemia                                                                         | Poco frecuente |                |             |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                                     |                                        |                |                |                |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Trastornos psiquiátricos                            | Ansiedad                               |                | Poco frecuente | Rara           |
|                                                     | Trastornos cognitivos                  |                |                | Rara           |
|                                                     | Estado de confusión                    |                |                | Rara           |
|                                                     | Dependencia                            |                |                | Rara           |
|                                                     | Alucinaciones                          |                |                | Rara           |
|                                                     | Insomnio                               |                | Poco frecuente |                |
|                                                     | Alteración del ánimo                   |                |                | Rara           |
|                                                     | Pesadillas                             |                |                | Rara           |
|                                                     | Alteraciones psicóticas                | Poco frecuente |                |                |
|                                                     | Alteración del sueño                   |                |                | Rara           |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Coordinación anormal                   |                |                | Rara           |
|                                                     | Mareos                                 | Frecuente      | Poco frecuente | Muy frecuente  |
|                                                     | Epilepsia                              |                |                | Rara           |
|                                                     | Dolor de cabeza                        | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente      |
|                                                     | Contracciones musculares involuntarias |                |                | Rara           |
|                                                     | Parestesias                            |                | Rara           | Rara           |
|                                                     | Trastornos sensoriales                 |                |                | Rara           |
|                                                     | Somnolencia                            | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente      |
|                                                     | Alteración del habla                   |                |                | Desconocida    |
|                                                     | Sincope                                |                | Rara           | Rara           |
|                                                     | Temblor                                |                |                | Rara           |
|                                                     |                                        |                |                |                |
| Trastornos oculares                                 | Visión borrosa                         |                | Muy rara       | Rara           |
|                                                     | Midriasis                              |                |                | Desconocida    |
|                                                     | Miosis                                 |                |                | Rara           |
|                                                     | Edema periorbital                      | Poco frecuente |                |                |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | Tinnitus                               |                | Muy rara       |                |
|                                                     | Vértigo                                | Poco frecuente | Poco frecuente |                |
| Trastornos cardíacos                                | Bradicardia                            |                |                | Rara           |
|                                                     | Palpitaciones                          |                | Poco frecuente | Poco frecuente |
|                                                     | Taquicardia                            | Poco frecuente | Muy rara       | Poco frecuente |
| Trastornos vasculares                               | Colapso circulatorio                   |                |                | Poco frecuente |
|                                                     | Sofocos                                |                | Poco frecuente |                |
|                                                     | Crisis hipertensiva                    | Poco frecuente |                |                |
|                                                     | Hipotensión                            | Poco frecuente | Muy rara       |                |
|                                                     | Hipotensión ortostática                |                |                | Poco frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Bradipnea                              |                | Rara           |                |
|                                                     | Broncoespasmo                          |                | Muy rara       |                |
|                                                     | Disnea                                 |                | Muy rara       | Rara           |
|                                                     | Depresión respiratoria                 |                |                | Poco frecuente |
|                                                     | Hipo                                   |                |                | Desconocida    |
| Trastornos gastrointestinales                       | Malestar abdominal                     |                |                | Poco frecuente |
|                                                     | Distensión abdominal                   | Poco frecuente |                | Poco frecuente |
|                                                     | Dolor abdominal                        |                | Frecuente      |                |
|                                                     | Estreñimiento                          | Poco frecuente | Poco frecuente | Frecuente      |
|                                                     | Diarrea                                |                | Frecuente      | Poco frecuente |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                                        |                                                                                                               |                |                |                |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                        | Sequedad de boca                                                                                              |                | Poco frecuente | Frecuente      |
|                                                        | Dispepsia                                                                                                     | Poco frecuente | Frecuente      |                |
|                                                        | Flatulencias                                                                                                  |                | Poco frecuente |                |
|                                                        | Gastritis                                                                                                     |                | Poco frecuente |                |
|                                                        | Irritación del tracto gastrointestinal                                                                        |                | Poco frecuente |                |
|                                                        | Náuseas                                                                                                       | Frecuente      | Frecuente      | Muy frecuente  |
|                                                        | Pancreatitis                                                                                                  |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Úlcera péptica con hemorragia                                                                                 |                | Rara           |                |
|                                                        | Úlcera péptica con perforación                                                                                |                | Rara           |                |
|                                                        | Úlcera péptica                                                                                                |                | Rara           |                |
|                                                        | Arcadas                                                                                                       |                |                | Poco frecuente |
|                                                        | Vómitos                                                                                                       | Frecuente      | Frecuente      | Frecuente      |
| Trastornos hepatobiliares                              | Hepatitis                                                                                                     |                | Rara           |                |
|                                                        | Daño hepatocelular                                                                                            |                | Rara           |                |
|                                                        | Aumento de enzima hepática, incluyendo función hepática alterada y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa | Poco frecuente | Rara           | Muy rara       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Acné                                                                                                          |                | Rara           |                |
|                                                        | Edema facial                                                                                                  | Poco frecuente | Muy rara       |                |
|                                                        | Hiperhidrosis                                                                                                 | Poco frecuente | Rara           | Frecuente      |
|                                                        | Reacciones de fotosensibilidad                                                                                |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Prurito                                                                                                       |                | Muy rara       | Poco frecuente |
|                                                        | Rash                                                                                                          |                | Poco frecuente | Poco frecuente |
|                                                        | Síndrome de Stevens Johnson                                                                                   |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)                                                                |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Urticaria                                                                                                     | Poco frecuente | Rara           | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor lumbar                                                                                                  |                | Rara           |                |
|                                                        | Debilidad                                                                                                     |                |                | Rara           |
| Trastornos renales y urinarios                         | Disuria                                                                                                       |                |                | Rara           |
|                                                        | Hematuria                                                                                                     | Poco frecuente |                |                |
|                                                        | Trastornos en la micción                                                                                      |                |                | Rara           |
|                                                        | Nefritis                                                                                                      |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Síndrome nefrótico                                                                                            |                | Muy rara       |                |
|                                                        | Poliuria                                                                                                      |                | Rara           |                |
|                                                        | Insuficiencia renal aguda                                                                                     |                | Rara           |                |
|                                                        | Retención urinaria                                                                                            |                |                | Rara           |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        | Alteraciones menstruales                                                                                      |                | Rara           |                |
|                                                        | Alteraciones prostáticas                                                                                      |                | Rara           |                |
| Trastornos generales y                                 | Astenia                                                                                                       | Poco frecuente | Poco frecuente |                |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                |               |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|
| alteraciones en el lugar de administración | Escalofríos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Poco frecuente | Poco frecuente |               |
|                                            | Malestar general                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Poco frecuente |                |               |
|                                            | Sensación anormal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Poco frecuente |                |               |
|                                            | Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia) |                |                | Rara/muy rara |
|                                            | Fatiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                | Poco frecuente | Frecuente     |
|                                            | Malestar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                | Poco frecuente |               |
|                                            | Edema periférico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                | Rara           |               |
|                                            | Dolor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                | Poco frecuente |               |
| Exploraciones                              | Aumento de la presión arterial                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Poco frecuente | Rara           | Rara          |
|                                            | Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Poco frecuente |                |               |
|                                            | Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Poco frecuente |                |               |

### Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron náuseas, somnolencia, vómitos y mareo (3,8%, 3,6%, 3,0% and 2,8% de los pacientes, respectivamente).

### Dexketoprofeno

**Gastrointestinal:** Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).



**Reacciones ampollas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (muy raros).**

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

#### **Tramadol**

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente debidas a tramadol son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia.)

#### **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 FOREAM (Formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos) y que realicen el reporte al INVIMA o al programa de farmacovigilancia de Menarini Colombia: [farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co](mailto:farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co)

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Skudexa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

#### **Dexketoprofeno**

**Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Asociaciones no recomendadas:**

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dextetoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un aumento del riesgo de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto, este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dextetoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

**Asociaciones que requieren precaución:**

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: dextetoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxygenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dextetoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dextetoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.  
Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.

- Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

#### Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.  
Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina.

Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.

- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

#### Tramadol

##### Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.

- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., Warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

**Asociaciones que requieren precaución:**

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina- norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertensión y temperatura corporal > 38 °C y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.
- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante.

**Asociaciones a tener en cuenta:**

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no se esperan interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

#### **Poblaciones especiales:**

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Skudexa. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de Skudexa durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

##### **Dexketoprofeno**

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

##### **Tramadol**

Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.



**Tramadol**, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado en el embarazo.

#### **Lactancia**

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de Skudexa en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

#### **Dexketoprofeno**

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

#### **Tramadol**

Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana. Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

Considerando lo anterior, Skudexa está contraindicado durante la lactancia.

#### **Fertilidad**

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

#### **Vía de administración: oral**

Disolver el total del contenido de cada sachet en un vaso de agua; agitar/remover bien para ayudar a disolver. La solución preparada es incolora, opalescente. La solución obtenida debe tomarse inmediatamente tras su reconstitución.

La administración concomitante con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver sección 5.2), por lo que para un efecto más rápido Skudexa debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

#### **Dosificación y grupo etario:**

##### **Posología**

La dosis recomendada es de un sachet (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreto y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sobrepasar los tres sachets al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

**Pacientes de edad avanzada:**

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un sachet. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 sachets (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreuro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 sachets, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:**

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 sachets de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Insuficiencia renal:**

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 sachets de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 59$  ml/min).

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO                                    | FORMA FARMACÉUTICA           | CONCENTRACIÓN            |
|---------|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| N02AJ14 | CLORHIDRATO DE TRAMADOL + DEXKETOPROFENO TROMETAMOL | GRANULADO PARA SOLUCIÓN ORAL | 75 mg + 25 mg/<br>Sachet |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Skudexa (Tramadol 75 mg + Dexketoprofeno 25 mg) Gránulos para solución oral en sachet. Versión abril 2021 y la información para prescribir Skudexa (Tramadol 75 mg + Dexketoprofeno 25 mg) Gránulos para solución oral en sachet. Versión abril 2021 allegados mediante Radicado No. 20231253211.

### 3.1.5.3 DURAX® VSD FILM TADALAFILO 20 MG

Expediente : 20254832  
Radicado : 20231126021  
Fecha : 12/05/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada lámina orodispersable contiene tadalafilo 20 mg

Forma farmacéutica: Lámina orodispersable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la disfunción eréctil (DE).

Se requiere estimulación sexual para que este medicamento funcione de manera eficiente. Este medicamento no está indicado para mujeres.

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 para la obtención de registro sanitario
- Inserto e Información para Prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20231126021

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica para la obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 1, allegado mediante Radicado No. 20231126021, para el medicamento Durax® VSD film, principio activo tadalafilo 20 mg, en la indicación: *“Tratamiento de la disfunción eréctil (DE).*

*Se requiere estimulación sexual para que este medicamento funcione de manera eficiente. Este medicamento no está indicado para mujeres”.*

El interesado allega dos estudios clínicos:

1. Estudio CDFF0213-02: Estudio clínico exploratorio de fase I, de dosis única que evaluó la absorción bucal de CDFF0213 (Tadalafilo Films) 20 mg, realizado el 16/09/2013 en Corea del Sur. Se reclutaron 5 voluntarios masculinos sanos entre 20 y 55 años. Los sujetos colocaron una lámina del medicamento de prueba en el centro de la lengua, dejaron que se derritiera completamente durante aproximadamente un minuto y luego la escupieron, teniendo cuidado de no tragar el medicamento o la saliva. Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> y AUC<sub>t</sub> midiendo las concentraciones plasmáticas de tadalafil durante 2 horas. Solo en 3 de los 5 sujetos se observó una discreta absorción bucal, resultado que no permitió hacer una inferencia estadística ni extrapolación de sus resultados- No se produjeron eventos adversos después de la administración de CDFF0213 (Tadalafilo Films) 20 mg.

2. Estudio CDFF0213-01: Estudio aleatorizado, de dosis única, cruzado de 2 vías, abierto, que evaluó comparativamente la farmacocinética y la seguridad después de administraciones orales de CDFF0213 (Tadalafilo Films) y Cialis® Tab. (Tadalafilo) 20 mg en voluntarios masculinos sanos en Corea del Sur. Se incluyeron 40 voluntarios masculinos sanos (20 en cada brazo del estudio). 37 sujetos completaron el estudio y sobre ellos se calcularon los parámetros farmacocinéticos. La relación de medias geométrica de CDFF0213 / Cialis® Tab para C<sub>max</sub> fue de 1.0229 (IC 90%: 0.9361-1.01045) y para AUC<sub>t</sub> fue de 1.0805 (IC 90%: 1.0117-1.1528). Por lo tanto, CDFF0213 (Tadalafilo Films) y Cialis® Tab se consideran bioequivalentes.

Con respecto a la seguridad, se presentaron 32 casos de eventos adversos (14 en el medicamento de referencia y 18 en el medicamento de prueba). Todos los 32 casos fueron leves y se juzgó que 1 caso del grupo de medicamento de referencia (Cialis) tenía una relación causal con el medicamento administrado. No hubo abandono del estudio debido a un evento adverso. Ningún voluntario requirió intervenciones médicas para la resolución de los síntomas. Todos los síntomas desaparecieron con el tiempo y no hubo ningún caso de visita adicional para intervenciones médicas.

La Sala recomienda al interesado actualizar la información sobre posología teniendo en cuenta las posibilidades de administración según necesidad (que inicia en 2.5 mg y se titula hasta un máximo de 20 mg) y en algunos casos la administración diaria (que inicia en 2.5 mg y se titula hasta un máximo de 5 mg), las cuales se dificultan con las presentaciones comerciales del titular de la referencia (láminas orodispersables de 5 mg y 20 mg); asimismo, incluir las limitaciones de información relacionada con el régimen de dosificación y precauciones en pacientes con insuficiencia hepática.

En interacciones ajustar la redacción en el sentido de cambiar la palabra “drogas” por fármacos.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada, bajo el radicado 20231126021, la cual contempla el estudio de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda requerir al interesado para:

1. Allegar para el estudio In Vivo código No. AS/AN/MAR-19/0020, las certificaciones para las etapas clínica, analítica y estadística ya que en el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079, no se presenta la información solicitada. Se recuerda al interesado que la información solicitada en el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079 debe diligenciarse completamente. Asimismo, toda la información que se adjunta para la presente evaluación cuando no se utiliza el idioma

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

castellano, debe utilizar un idioma técnico Internacional válido como el inglés para la documentación técnica y no el idioma nativo del sitio de realización de los estudios.

2. Allegar los certificados del producto Test Tadalafilo 20 mg lote 18G010AH01 y de Referencia Cialis® lote 857425 utilizados en el estudio In Vivo código AS/AN/MAR-19/0020 en un idioma técnico válido internacionalmente como el inglés.

3. Justificar el por qué en el estudio *in vivo* código CDFF0213-02 no se dio cumplimiento a lo establecido en el Anexo técnico 1 de la resolución 1124/2016 numeral 7.2.1 “(...) El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado [vea, por ejemplo, Julious 2004 (7)]. Además, una serie de individuos adicionales debe ser reclutada y dosificada (y sus muestras analizadas) con base en la tasa de abandonos y retiradas, que a su vez depende del perfil de seguridad y tolerabilidad del IFA. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio. Como mínimo se requiere de 12 sujetos” (...)

4. Allegar la descripción de cómo fueron identificadas las muestras biológicas luego de su respectiva extracción con el fin de garantizar su trazabilidad durante el estudio.

#### 3.1.5.4 DURAX® VSD FILM TADALAFILO 5 MG

Expediente : 20258886  
Radicado : 20231186954  
Fecha : 14/07/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada lámina orodispersable contiene tadalafilo 5 mg

Forma farmacéutica: Lámina orodispersable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la disfunción eréctil (DE).  
Se requiere estimulación sexual para que este medicamento funcione de manera eficiente. Este medicamento no está indicado para mujeres.
2. Hiperplasia prostática benigna (HPB).  
Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
3. Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna.  
Tratamiento de signos y síntomas de disfunción eréctil y HPB en pacientes masculinos con DE y HPB

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



























**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.**

**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. 09 de 2024 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.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

### **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, 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 Levotiroxina Sódica 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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;

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.

**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.

**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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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. 09 de 2024 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.

**Norma Farmacológica:** 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante el Acta No. 13 de 2023 SEM, numeral 3.1.5.5.,

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 88 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:**

**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.**

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 hip

**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, hemorrag**



**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.

**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.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y grupo etario:**

Acta No. 09 de 2024 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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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.

Norma Farmacológica: 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1.,

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de la dosis para el producto Prolevo® 88 mcg cápsula blanda fabricado por Procaps S.A., con domicilio en Barranquilla, Colombia; frente al producto de referencia Prolevo® 150 mcg cápsula blanda fabricado por, Procaps S.A., con domicilio en Barranquilla, Colombia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241027848.

### 3.1.5.8 PROLEVO 112 MCG

Expediente : 20235352  
Radicado : 20221179912 / 20221235818 / 20221236904 / 20221260556 / 20241034089  
Fecha : 14/02/2024  
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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001364 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.6, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241034089
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241034089

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.5.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

**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. 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.**

**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.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 posparto.

**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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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 Levotiroxina Sódica 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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:**

**Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

**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.

**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 prescripto algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| 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 <sup>2</sup> 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.

**Norma Farmacológica:** 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante el Acta 13 de 2023 SEM, numeral 3.1.5.6., la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto PROLEVO 112 mcg CAPSULA BLANDA, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No 78B-201 Barranquilla, frente al biolote 1309823 de PROLEVO 150 mcg CAPSULA BLANDA, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No 78B-201 Barranquilla.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241034089.

#### 3.1.5.9 PROLEVO 125 MCG

Expediente : 20233848  
 Radicado : 20221156926 / 20221232104 / 20221236270 / 20221260571 / 20241033860  
 Fecha : 14/02/2024  
 Interesado : PROCAPS S.A.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001355 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.7, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241033860
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241033860

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.5.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: 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 al principio activo o a alguno de los excipientes.

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. 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.

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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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, 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.**

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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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, seudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Levotiroxina Sódica 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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:**

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.

### 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.

### 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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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                           |                                                             |

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**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.

**Norma Farmacológica:** 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante el Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos por bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto PROLEVO® Levotiroxina sódica 125 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No. 78B-201 Barranquilla, Colombia, frente al biolote 1309823 de PROLEVO® Levotiroxina sódica 150 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No. 78B-201 Barranquilla, Colombia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241033860.

**3.1.5.10 PROLEVO 25 MCG**

Expediente : 20231220

Radicado : 20221128098 / 20221232092 / 20221235812 / 20221266499 / 20241033824

Fecha : 14/02/2024

Interesado : PROCAPS S.A.

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 25 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.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001263 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 09 de 2024 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
- Inserto versión 00, allegado mediante radicado No. 20241033824
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241033824

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 25 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 al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.

Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.

Tirototoxicosis 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. 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.

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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas posparto.

#### **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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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 Levotiroxina Sódica 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **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 caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

##### **Resinas de intercambio iónico:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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, 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;

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.

**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.

Acta No. 09 de 2024 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:**

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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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.

**Norma Farmacológica:** 9.1.12.0.N10

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto PROLEVO 25 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No 78B-201 Barranquilla, frente al biolote 1309823 de PROLEVO 150 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No 78B-201 Barranquilla.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241033824.

### 3.1.5.11 PROLEVO 150 MCG

Expediente : 20231326  
Radicado : 20221128935 / 20221235804 / 20221236259 / 20221262611 / 20241036302  
Fecha : 16/02/2024  
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001473 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.8, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241036302
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241036302

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.5.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 150 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

**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. 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.**

**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.**

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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 Levotiroxina Sódica 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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), clorfibrato 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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.

**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.

**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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al menos que este prescripto 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 <sup>2</sup> 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.

Norma Farmacológica: 9.1.12.0.N10

Asimismo. Una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 13 de 2023 SEM Numeral 3.1.5.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Prolevo 150 mcg cápsula blanda fabricado por Procaps S.A., con domicilio Barranquilla, Colombia; frente al producto de referencia Eutirox® 150 mcg tabletas fabricado por, Merck KGaA, Darmstadt- Alemania.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241036302.

#### 3.1.5.12 PROLEVO 200 MCG

Expediente : 20234895  
 Radicado : 20221175512 / 20221235814 / 20221235716 / 20221262596 / 20241034861  
 Fecha : 15/02/2024  
 Interesado : PROCAPS S.A.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001363 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.9, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241034861
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241034861

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.5.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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 al principio activo o a alguno de los excipientes.

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. 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.

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,

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**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.**

**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**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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, seudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Levotiroxina Sódica 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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:**

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.

### 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.

### 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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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.

**Norma Farmacológica:** 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 200 mcg Cápsula blanda, fabricado por Procaps S.A., Barranquilla, frente al biolote Prolevo 150 mcg Cápsula blanda, fabricado por Procaps S.A., Barranquilla.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241034861.

### 3.1.5.13 PROLEVO 75 MCG

Expediente : 20231224

Radicado : 20221128133 / 20221235796 / 20221236222 / 20221263499 / 20241037753

Fecha : 19/02/2024

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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001472 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.10, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241037753

Acta No. 09 de 2024 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 Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.5.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

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. 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.

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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 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 posparto.**

**Embarazo**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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 Levotiroxina Sódica 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**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.

**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.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y grupo etario:**

Acta No. 09 de 2024 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 prescripto 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 <sup>2</sup> 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.

Norma Farmacológica: 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 13 de 2023 SEM numeral:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**3.1.5.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de la dosis para el producto Prolevo® 75 mcg cápsula blanda fabricado por Procaps S.A., con domicilio en Barranquilla, Colombia; frente al producto de referencia Prolevo® 150 mcg cápsula blanda fabricado por, Procaps S.A., con domicilio en Barranquilla, Colombia.**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico, allegados mediante Radicado No. 20241037753.**

#### **3.1.5.14 PROLEVO 175 MCG**

Expediente : 20235357  
Radicado : 20221179927 / 20221232109 / 20221235819 / 20221266484 / 20241045208  
Fecha : 27/02/2024  
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 175 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001906 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3, para continuar con 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 versión 00, allegado mediante radicado No. 20241045208
- Dossier médico, allegado mediante radicado No. 20241045208

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 175 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:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

**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. 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.**

**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.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 posparto.

**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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene 2.88 mcg de sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricciones dietéticas de sodio.

#### **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 Levotiroxina Sódica 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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:**

**Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

**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.

**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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al menos que este prescripto 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 <sup>2</sup> 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.

Norma Farmacológica: 9.1.12.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos por bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto PROLEVO® Levotiroxina sódica 175 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No. 78B-201 Barranquilla, Colombia, frente al biolote 1309823 de PROLEVO® Levotiroxina sódica 150 mcg Cápsula blanda, fabricado por PROCAPS S.A., con domicilio en Calle 80 No. 78B-201 Barranquilla, Colombia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 00 y el Dossier médico allegados mediante Radicado No. 20241045208.

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1 LEGABIN® CR 330 MG

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20205854  
Radicado : 20211131973 / 20231294901  
Fecha : 21/11/2023  
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 330 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023011285 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.
2. Inserto, allegado mediante radicado No. 20231294901
3. Plan de Gestión de Riesgo Versión 01, allegado mediante radicado No. 20211131973

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211131973 y 20231294901 se presenta respuesta al Auto No. 2023011285 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, inserto, allegado mediante Radicado No. 20231294901 y plan de gestión de riesgo versión 01, allegado mediante Radicado No. 20211131973, para pregabalina tableta de liberación prolongada 330 mg (Legabin® CR 330).

En el mencionado Auto se requirió justificar la nueva forma farmacéutica en las indicaciones solicitadas.

En la respuesta al Auto, el interesado argumenta que está aprobada por FDA, menciona que las indicaciones hacen parte de las que están aprobadas para pregabalina de liberación convencional.

Como soporte clínico presenta resumen y publicación de estudio de Huffman (2017, NCT01270828) que incluyó 801 pacientes con neuralgia postherpética. Los autores refieren que se “aumentó significativamente el tiempo hasta pérdida de la respuesta terapéutica (RT) versus placebo (análisis de Kaplan-Meier) con eventos de RT significativamente menores con pregabalina liberación modificada frente a placebo (29 [13,9 %] versus 63 [30,7 %];  $P < 0,0001$ ). Pregabalina de liberación modificada mejoró significativamente la puntuación de dolor media semanal en comparación con el placebo: diferencia media de mínimos cuadrados (LS) (IC del 95 %) de 1,11 (1,47, 0,75) y 1,00 (1,34, 0,65) ( $P < 0,0001$ ) de la línea base del simple ciego y la línea base del doble ciego, respectivamente, es decir,

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



que se observó una mejora significativa en la puntuación media semanal del dolor en neuralgia postherpética desde el inicio del estudio doble ciego hasta el punto final del estudio doble ciego, con una diferencia media de mínimos cuadrados (LS) (IC del 95 %) con respecto al placebo de 1,00 (1,34; 0,65) ( $P < 0,0001$ ). Estudio que por ser enriquecido en el ingreso de los pacientes sobrestima el tamaño del efecto.

También, refiere y anexa opinión de expertos y publicaciones sobre eficacia de pregabalina convencional en neuralgia postherpética y neuropatía diabética dolorosa, algunas de las cuales no parecen pertinentes.

Analizado el conjunto de información disponible, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 330 mg de pregabalina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**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.

**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**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 tiazolidindiona.

#### **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**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 rabdomiólisis**

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. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

#### **Disminución del recuento de plaquetas**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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**

La coadministración de pregabalina con medicamentos concomitantemente tipo opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina o zolpidem, puede producir depresión respiratoria grave por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modificar o cambiar la terapia.

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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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) 30 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.**

**La pregabalina atraviesa la placenta; en la clasificación de la FDA es riesgo C por lo cual se debe evaluar riesgo beneficio. También se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Por tanto, no se recomienda la pregabalina liberación prolongada durante la 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. Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

**Lactancia**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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

**Advertencia de excipientes: Cada tableta de liberación prolongada contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.**

#### Potencial tumorigénico

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 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 posherpética<sup>1</sup> y fibromialgia<sup>3</sup> 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 Pregababilina <sup>1</sup> | % de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina <sup>1</sup> | Placebo (n=205) <sup>1</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| SNC:    |                                                                        |                                                                            |                              |
| Vértigo | 3.9                                                                    | 1                                                                          | 0,5                          |

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                          |     |     |     |
|--------------------------|-----|-----|-----|
| 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              |     |     |     |
| 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   |

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

**Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. 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.**

**Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con:**  
**Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia**  
**correo: [farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com](mailto:farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com)**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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.

Vía de administración: oral

**Dosificación y grupo etario:**

Según prescripción médica, de tal forma que se puede iniciar con 82,5 mg día o 165 mg día, recomendando una sola dosis o toma al día; y se puede aumentar la dosis semanalmente según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 660 mg una vez al día.

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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**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 prolongada (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 prolongada 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

**Norma farmacológica:** 19.9.0.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayunas y postprandiales del producto LEGABIN® CR 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 216, India., frente al producto de referencia Lyrica® CR 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por Parke-Davis, Division of Pfizer Inc, con domicilio en NY, NYJ0017, Estados Unidos de América.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.6.2 LEGABIN® CR 165 mg

Expediente : 20205851  
Radicado : 20211131938 / 20231294897  
Fecha : 21/11/2023  
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023008450 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario.
2. Inserto, allegado mediante radicado No. 20231294897
3. Plan de Gestión de Riesgo Versión 01, allegado mediante radicado No. 20211131938

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211131973 y 20231294901 se presenta respuesta al Auto No. 2023011285 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, inserto, allegado mediante radicado No. 20231294901 y plan de gestión de riesgo versión 01, allegado mediante radicado No. 20211131973, para pregabalina tableta de liberación prolongada 330 mg (Legabin ® CR 330)

En el mencionado Auto se requirió justificar la nueva forma farmacéutica en las indicaciones solicitadas.

En la respuesta al Auto, el interesado argumenta que está aprobada por FDA, menciona que las indicaciones hacen parte de las que están aprobadas para pregabalina de liberación convencional.

Como soporte clínico presenta resumen y publicación de estudio de Huffman (2017, NCT01270828) que incluyó 801 pacientes con neuralgia postherpética. Los autores refieren que se “aumentó significativamente el tiempo hasta pérdida de la respuesta terapéutica (RT) versus placebo (análisis de Kaplan-Meier) con eventos de RT significativamente menores con pregabalina liberación modificada frente a placebo (29 [13,9 %] versus 63 [30,7 %];  $P < 0,0001$ ). Pregabalina de liberación modificada mejoró significativamente la puntuación de dolor media semanal en comparación con el placebo: diferencia media de mínimos cuadrados (LS) (IC del 95 %) de 1,11 (1,47, 0,75) y 1,00 (1,34, 0,65) ( $P < 0,0001$ ) de

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la línea base del simple ciego y la línea base del doble ciego, respectivamente, es decir, que se observó una mejora significativa en la puntuación media semanal del dolor en neuralgia postherpética desde el inicio del estudio doble ciego hasta el punto final del estudio doble ciego, con una diferencia media de mínimos cuadrados (LS) (IC del 95 %) con respecto al placebo de 1,00 (1,34; 0,65) ( $P < 0,0001$ ). Estudio que por ser enriquecido en el ingreso de los pacientes sobrestima el tamaño del efecto.

También, refiere y anexa opinión de expertos y publicaciones sobre eficacia de pregabalina convencional en neuralgia postherpética y neuropatía diabética dolorosa, algunas de las cuales no parecen pertinentes.

Analizado el conjunto de información disponible, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**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.

**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.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **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 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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 tiazolidindiona.

#### **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**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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 rabdomiólisis**

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. Suspenda el tratamiento si se sospecha o se diagnostica miopatía o si se presentan niveles de creatincinasa marcadamente elevados.

#### **Disminución del recuento de plaquetas**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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**

La coadministración de pregabalina con medicamentos concomitantemente tipo opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina o zolpidem, puede producir depresión respiratoria grave por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modificar o cambiar la terapia.

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

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 esperaba 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) 30 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.**

**La pregabalina atraviesa la placenta; en la clasificación de la FDA es riesgo C por lo cual se debe evaluar riesgo beneficio. También se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Por tanto, no se recomienda la pregabalina liberación prolongada durante la 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. Las concentraciones aumentaron después de suspender la pregabalina. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

**Lactancia**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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

**Advertencia de excipientes: Cada tableta de liberación prolongada contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.**

#### Potencial tumorigénico

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 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 posherpética<sup>1</sup> y fibromialgia<sup>3</sup> 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 Pregababilina <sup>1</sup> | % de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina <sup>1</sup> | Placebo (n=205) <sup>1</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| SNC:    |                                                                        |                                                                            |                              |
| Vértigo | 3.9                                                                    | 1                                                                          | 0,5                          |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



|                          |     |     |     |
|--------------------------|-----|-----|-----|
| 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              |     |     |     |
| 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   |

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

**Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. 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.**

**Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con:  
Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia  
correo: [farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com](mailto:farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com)**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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.

Vía de administración: oral

**Dosificación y grupo etario:**

Según prescripción médica, de tal forma que se puede iniciar con 82,5 mg día o 165 mg día, recomendando una sola dosis o toma al día; y se puede aumentar la dosis semanalmente según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 660 mg una vez al día.

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 prolongada (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 prolongada 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

**Norma farmacológica:** 19.9.0.0.N10

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayunas y postprandiales del producto LEGABIN® CR 165 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 216, India., frente al producto de referencia Lyrica® CR 165 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por Parke- Davis, Division of Pfizer Inc, con domicilio en NY, NYJ0017, Estados Unidos de América.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.6.3 LEGABIN® CR 82,5 mg

Expediente : 20221417  
Radicado : 20221021330 / 20241076240  
Fecha : 01/04/2024  
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 82,5 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023014016 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1, para continuar con 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, allegado mediante radicado No. 20241076240
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 01, allegado mediante radicado No. 20221021330

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221021330 / 20241076240 se presenta respuesta al Auto No. 2023014016 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, inserto, allegado mediante radicado No. 20241076240 y plan de gestión de riesgo versión 01, allegado mediante radicado No. 20221021330, para pregabalina tableta de liberación prolongada 82,5 mg (Legabin ® CR 82,5)

Analizado el conjunto de información disponible, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 82,5 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética.

Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

##### 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 estos análisis clínicos, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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 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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 prolongada de pregabalina, algunos pacientes pueden presentar síntomas que incluyen insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. Por lo cual, se recomienda una reducción gradual de las tabletas de liberación modificada de pregabalina durante un mínimo de una semana en lugar de suspender de manera súbita.

### **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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Elevaciones de creatina-quinasa y rabdomiólisis**

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 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.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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**

**La coadministración de pregabalina con medicamentos concomitantemente tipo opioides u otros depresores del sistema nervioso central, tales como: hidrocodona, codeína, buprenorfina, oxicodona, tapentadol, morfina o zolpidem, puede producir depresión respiratoria grave por lo cual, en este caso se debe evaluar riesgo beneficio, o considerar modificar o cambiar la terapia.**

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.**

**La pregabalina atraviesa la placenta; en la clasificación de la FDA es riesgo C por lo cual se debe evaluar riesgo beneficio. También se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres lactantes. Por tanto, no se recomienda la pregabalina liberación prolongada durante la lactancia.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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. 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 ancianos y los más jóvenes, pero no se puede determinar una mayor

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



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

**Advertencia de excipientes: Cada tableta de liberación prolongada contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.**

**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:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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 posherpética 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 Pregabalinina <sup>1</sup> | % de eventos adversos Fase doble ciega (n=208) de Pregabalina <sup>1</sup> | Placebo (n=205) <sup>1</sup> |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>SNC:</b>                     |                                                                        |                                                                            |                              |
| 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                          |
| <b>Gastrointestinal</b>         |                                                                        |                                                                            |                              |
| 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                            |
| <b>Cardiovascular y general</b> |                                                                        |                                                                            |                              |
| Edema periférico                | 4,9                                                                    | 3,8                                                                        | 0,5                          |
| Fatiga                          | 3,9                                                                    | 1,4                                                                        | 1,0                          |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                        |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|
| Edema                  | 0,4 | 1,4 | 0   |
| Incremento de peso     | 2,5 | 3,8 | 1   |
| Infecciones            |     |     |     |
| 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   |

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. 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.

Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con:  
Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia  
correo: [farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com](mailto:farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com)

#### **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

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 o zolpidem, porque pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Para otros medicamentos como son azelastina nasal, bromperidol, orfenadrina, oxomemazina, paraldehído o talidomida, se debe evitar su uso por mayor interacción.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Según prescripción médica, de tal forma que se puede iniciar con 82,5 mg día o 165 mg día, recomendando una sola dosis o toma al día; y se puede aumentar la dosis semanalmente según la respuesta y la tolerabilidad hasta una dosis máxima de 660 mg una vez al día.

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 prolongada (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                                      |

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 prolongada 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

**Norma farmacológica:** 19.9.0.0.N10

**Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.**

**En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.**

### **3.1.6.4 IPCA THIOZZ 8 MG TABLETAS**

Expediente : 20202815  
Radicado : 20211096423 / 20231329425  
Fecha : 13/12/2023  
Interesado : IPCA LABORATORIES LIMITED SUCURSAL COLOMBIA

**Composición:** Cada tableta orodispersable contiene tiocolchicósido 8 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta orodispersable

**Indicaciones:**

Tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología espinal aguda en adultos y adolescentes a partir de 16 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023011284 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.6.2, para 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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2022 SEM, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta orodispersable contiene tiocolchicósido 8 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta orodispersable

**Indicaciones:**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología espinal aguda en adultos y adolescentes a partir de 16 años.**

**Contraindicaciones:**

**No se debe utilizar tiocolchicósido:**

- En pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante todo el período de embarazo.
- Durante la lactancia
- En mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.
- En pacientes con parálisis flácida, hipotonía muscular.

**Precauciones y advertencias:**

El tiocolchicósido puede ocasionar convulsiones, especialmente en pacientes con epilepsia o en riesgo de padecerla, por lo tanto, este medicamento debe administrarse con precaución en dichos pacientes.

La dosis debe reducirse en caso de presentar diarrea tras la administración oral. Los estudios preclínicos demostraron que uno de sus metabolitos (SL59.0955) inducía a la aneuploidía (número desigual de cromosomas en las células divisorias) en concentraciones cercanas a la exposición humana observada en dosis de 8 mg dos veces al día por administración oral. Esta se considera un factor de riesgo de teratogenicidad, embriofetotoxicidad, aborto espontáneo, cáncer y alteración de la fertilidad masculina. Como medida de precaución, debe evitarse el uso del producto a dosis superiores a las recomendadas o a largo plazo.

Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre las medidas anticonceptivas eficaces que deben seguir.

El tiocolchicósido en tabletas orodispersables contiene aspartamo (fuente de fenilalanina) por lo que se considera perjudicial en pacientes con fenilcetonuria.

Se han reportado casos de hepatitis citolítica y colestásica posteriores a la comercialización. Los casos graves (por ejemplo, hepatitis fulminante) se observaron en pacientes que tomaron paracetamol en conjunto con este medicamento. Es importante que reporten cualquier signo de toxicidad hepática.

No debe excederse la dosis oral máxima diaria de 16 mg y debe dividirse en dos en un intervalo de 12 horas. En caso de olvidar una dosis, deberá tomar la siguiente en un lapso de tiempo prudente.

**Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:**

No se han realizado estudios, por lo tanto, si la somnolencia es algo habitual, esto deberá tenerse en cuenta al momento de llevar a cabo dichas actividades.

**Uso durante el embarazo y la lactancia**

Existen datos limitados sobre el uso de tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconocen los riesgos potenciales para el embrión y el feto.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Los estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos.**

**Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. En un estudio de fertilidad realizado en ratas, no se observó ninguna alteración a dosis de hasta 12mg/kg, es decir, niveles que no inducen ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen una actividad aneugénica a diferentes niveles de concentración, lo que constituye un factor de riesgo para el deterioro de la fertilidad humana.**

**Dado que este medicamento pasa a la leche materna, su uso está contraindicado durante la lactancia.**

**Reacciones adversas:**

**Los efectos adversos reportados del tiocolchicósido se indican a continuación:**

**Trastornos del sistema inmune: Poco común: prurito; Raro: urticaria; Muy raro: reacciones anafilácticas, hipotensión. Desconocido: angioedema y shock anafiláctico tras la administración intramuscular.**

**Trastornos del sistema nervioso: Común: somnolencia; Raro: agitación y confusión. Desconocido: malestar asociado o en menor medida síncope vasovagal en los minutos siguientes a la administración intramuscular, convulsiones.**

**Trastornos gastrointestinales: Común: diarrea, dolor de estómago. Poco común: náuseas, vómitos. Raro: acidez estomacal.**

**Trastornos hepato biliares: Desconocido: hepatitis citolítica y colestásica**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco común: reacciones alérgicas de la piel.**

**Interacciones:**

**No se han realizado estudios.**

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y grupo etario:**

**Disolver la tableta orodispersable en la boca con o sin agua.**

**La dosis máxima recomendada es de 8 mg cada 12 horas (16 mg al día). La duración del tratamiento está limitada a 7 días consecutivos.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 15.1.0.0.N10**

**Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in***

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vivo mediante el Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.6.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* del producto IPCA THIOZZ 8 mg (Tiocolchicósido) Tabletas orodispersables, fabricado por Ipca Laboratories Limited, con domicilio en P.O. Sejavta, District Ratlam Pin. 457 002, (M.P.) India., frente al producto de referencia MuscoRil® 8 mg (Tiocolchicósido) Tabletas orodispersables, fabricado por Famar Health Care services Madrid, S.A.U – Avda, Leganes 62, 28923 Alcorcon-Madrid, España.

Teniendo en cuenta la información consignada en el certificado de análisis allegado para el producto farmacéutico multifuente, este estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote menor a 100.000 unidades. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda (Numeral 7.3.1, Anexo Técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

### 3.1.6.5 AXIM FLUMAX GRIPA NOCHE

Expediente : 20231162  
Radicado : 20221126857 / 20241032826  
Fecha : 13/02/2024  
Interesado : VIVUNT PHARMA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada cápsula blanda contiene acetaminofén 325 mg, dextrometorfano bromhidrato 10 mg, doxilamina succinato 6,25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013473 emitido mediante Acta No. 03 de 2023 SEM numeral 3.1.6.1, para continuar con 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, allegado mediante radicado No. 20241032826

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos el Acta No. 03 de 2023 SEM numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado acoge las recomendaciones de la Sala y reconoce que dextrometorfano tiene riesgo de abuso, pero que este es bajo y que las concentraciones del producto son bajas.

**Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar evaluación farmacológica para la asociación de acetaminofén 325 mg, bromhidrato de dextrometorfano 10 mg y succinato de**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

doxilamina 6.25 mg en cápsula blanda (AXIM FLUMAX gripa noche) en la indicación *“Tratamiento sintomático del resfriado común”*.

La Sala recomienda aprobar nueva concentración el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene acetaminofén 325 mg, dextrometorfano bromhidrato 10 mg, doxilamina succinato 6,25 mg

**Forma farmacéutica:** Cápsula blanda

**Indicaciones:**

Tratamiento sintomático del resfriado común.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Acetaminofén, Hidrobromuro de Dextrometorfano, Succinato de Doxilamina o cualquier componente de la formulación.

**Precauciones y advertencias:**

El dextrometorfano es un antagonista de NMDA de baja afinidad no competitivo y un agonista del receptor sigma-1 cuyo potencial de adicción, tolerancia o dependencia física no ha sido estudiado de forma sistemática en animales ni seres humanos. Sin embargo, se han notificado casos de abuso de dextrometorfano, predominantemente entre adolescentes.

Dada la posibilidad de que se produzca abuso de dextrometorfano, los médicos deben evaluar a los pacientes para determinar antecedentes de abuso de sustancias y observarlos muy de cerca para determinar signos de mal uso o de abuso (por ejemplo, aparición de tolerancia, aumento de las dosis, conducta de búsqueda de droga).

Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas.

Este medicamento puede causar mareos, somnolencia o visión borrosa. No conducir ni utilizar maquinaria, ni haga ninguna actividad que requiera la vigilancia o una visión clara hasta que esté seguro de que puede realizar estas actividades de manera segura.

Evite las bebidas alcohólicas.

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, dolor estomacal, problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina).

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda precaución si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite (evite estas sustancias en su dieta).

Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

**Reacciones adversas:**

Por lo regular el acetaminofén es bien tolerado en las dosis terapéuticas recomendadas, si bien surgen a veces erupciones y otras reacciones alérgicas. El efecto adverso agudo más grave en las sobredosis de acetaminofén es la necrosis hepática, que puede ser fatal.

Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca / nariz / garganta. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico.

Aunque en la mayor proporción de pacientes este medicamento no tiene efectos secundarios graves, informe a su médico inmediatamente si cualquiera de estos efectos secundarios poco comunes pero graves aparecen: cambios mentales / anímicos (como confusión, alucinaciones), temblores, dificultad para orinar; ritmo cardíaco acelerado / lento / irregular, convulsiones, reacción alérgica severa (erupción cutánea, picazón / inflamación (especialmente en cara / lengua / garganta), mareos intensos, dificultad para respirar.

**Interacciones:**

El acetaminofén puede interactuar con medicamentos tales como warfarina, isoniazida (INH), carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, medicamentos contra el dolor, la fiebre, la tos y los resfriados y las fenotiazinas. Ya que algunas tabletas de acetaminofén podrían estar endulzadas con aspartame, una sustancia que produce fenilalanina, es importante que si este es el caso estas tabletas no se den a personas que sufran de la enfermedad llamada fenilcetonuria.

**Poblaciones especiales:**

Este medicamento no se debe usar en niños menores de 12 años.

En embarazo y lactancia: se debe consultar previamente con el médico tratante.

Contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas.

Vía de administración: oral

**Dosificación y grupo etario:**

Mayores de 12 años y adultos: dos cápsulas antes de acostarse por no más de 5 noches. No exceder la dosis recomendada.

**Condición de venta:** Venta libre.

**Norma farmacológica:** 16.6.0.0.N10

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20241032826.

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 LOSARTÁN + HCTZ 100/12,5 MG

Expediente : 20195341  
Radicado : 20211187913  
Fecha : 16/09/2021  
Interesado : Denk Pharma GmbH & Co. KG / ARIAS FAJARDO ABOGADOS LTDA.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de losartán potásico equivalentes a 91,52 mg de losartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para el producto losartán potásico 100 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg tabletas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Dosificación

#### Posología y forma de administración

##### Posología:

##### *Hipertensión*

La combinación de losartán/HCTZ no es apropiada como tratamiento inicial, sino que está indicada en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con losartán potásico o hidroclorotiazida solos.

Se recomienda el ajuste individual de la dosis con los componentes individuales (losartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente justificable, en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

La dosis habitual de mantenimiento es un comprimido con cubierta pelicular de 50 mg de losartán potásico/12,5 mg de HCTZ una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a esta dosis, la dosis se puede aumentar a un comprimido con cubierta pelicular de 100 mg de losartán potásico/12,5 mg de HCTZ una vez al día. La dosis máxima diaria es 100 mg de losartán potásico/25 mg de HCTZ.

Acta No. 09 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Generalmente, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. La dosis de 100 mg de losartán potásico/12,5 mg de HCTZ es adecuada para pacientes que ya fueron tratados con losartán potásico 100 mg y necesitan un control adicional de presión arterial.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej., aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min). No se recomiendan los comprimidos de losartán/HCTZ en pacientes en hemodiálisis. Los comprimidos de losartán/HCTZ no se deben administrar a pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej., aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

#### Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Se debe corregir la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de losartán/HCTZ.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Losartán/HCTZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Uso en ancianos

Normalmente no es necesario un ajuste de la dosis en ancianos.

#### Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se dispone de experiencia en niños y adolescentes. Por tanto, los comprimidos de losartán/HCTZ no deben ser administrados a niños y adolescentes.

#### Forma de administración

Losartán + HCTZ se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos. Los comprimidos de Losartán + HCTZ se deben tragar con un vaso de agua. Losartán + HCTZ se puede tomar independientemente de las comidas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe:

1. Incluir en el ítem de precauciones y advertencias la siguiente información:

**Losartán – hidroclorotiazida**

#### **Toxicidad fetal**

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Incremento en el potasio sérico**

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Lo anterior, de acuerdo con el concepto del Acta No. 02 de 2017 SEMPB numeral 3.4.23 y Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.10

**2. Incluir en el ítem de Reacciones Adversas la siguiente información:**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma baso celular y carcinoma de células escamosas).**

Lo anterior, de acuerdo con el concepto del Acta No. 25 de 2019 SEM numeral 3.3.7.

**3.1.13 Unificaciones**

**3.1.13.1 CLORHIDRATO DE PROTAMINA**

Expediente : 20079687

Radicado : 20201238955

Fecha : 14/12/2020

Interesado : Biomedical Pharma Ltda / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos  
Biológicos y Radiofármacos

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 1000 UI (10 mg) de protamina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar la información farmacológica para los medicamentos que contengan Clorhidrato de Protamina. Se encontró la siguiente información relacionada con medicamentos de este tipo en las siguientes actas: Acta No. 56 de 2009, numeral 2.4.8, Acta No.17 de 2015, numeral 3.11.3, Acta No. 19 de 2015, numeral 3.11.3 y Acta No. 04 de 2022, numeral 3.1.12.1.

Lo anterior debido a que, no se evidencia un concepto pleno sobre la información farmacológica para el Clorhidrato de Protamina y con el fin de continuar con el trámite de solicitud de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clorhidrato de protamina, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 1000 UI (10 mg) de protamina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Inactivador de la heparina, indicado en el tratamiento de hemorragias por sobreanticoagulación por heparina.**

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

**Precauciones y advertencias:**

La administración demasiado rápida de sulfato de protamina puede causar hipotensión severa y reacciones anafilactoides. Deben estar disponibles instalaciones para la reanimación y el tratamiento del shock.

El sulfato de protamina no es adecuado para revertir los efectos de los anticoagulantes orales.

Para garantizar que la neutralización ha sido suficiente, se requiere una vigilancia cuidadosa de los parámetros de coagulación. Especialmente se debe realizar un tiempo de trombina que debe normalizarse si ya no hay heparina circulante.

La administración rápida de protamina puede causar hipotensión y potenciar las reacciones alérgicas. Por lo tanto, la protamina debe administrarse por inyección intravenosa lenta durante aproximadamente 10 minutos. Además, deben estar disponibles medios de reanimación de inmediato.

Debe tenerse precaución al administrar sulfato de protamina a pacientes que puedan tener un mayor riesgo de reacción alérgica a la protamina. Estos pacientes incluyen aquellos que han sido sometidos previamente a procedimientos como angioplastia coronaria o cirugía cardiopulmonar que pueden incluir el uso de protamina, diabéticos tratados con insulina - protamina, pacientes alérgicos al pescado y hombres que han tenido una vasectomía o son infértiles y pueden tener anticuerpos contra la protamina.

Los pacientes sometidos a procedimientos prolongados que involucren dosis repetidas de protamina deben ser monitoreados cuidadosamente para evaluar los parámetros de coagulación. Puede ocurrir un efecto de sangrado de rebote hasta 18 horas después de la cirugía, que responde a dosis adicionales de protamina.

Si se produce una administración demasiado rápida o dosis demasiado altas de este medicamento, puede producirse hipotensión severa, disminución de la frecuencia cardíaca y producirse un fallo cardíaco.

El sulfato de protamina es un antídoto específico de la heparina y no se debe usar como antídoto de otros anticoagulantes como los cumarínicos.

**Niños y adolescentes**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes. Si el médico considera que el uso en niños es necesario, esto debe hacerse con precaución, teniendo un control estricto de los parámetros de la coagulación.

**Embarazo:**

Los datos disponibles sobre el uso de protamina en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, se desaconseja el uso de Protamina, solución inyectable durante el embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos.

**Lactancia:**

Se desconoce si el sulfato de protamina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el lactante. Por lo tanto, no se debe usar Protamina solución inyectable durante la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

La protamina parece tener una influencia insignificante en la capacidad para conducir vehículos.

**Dosis y grupo etario:**

**Posología y método de administración**

**Adultos:**

Protamina debe administrarse mediante una inyección intravenosa lenta durante un período de aproximadamente 10 minutos. No se debe administrar más de 50 mg de sulfato de protamina en una sola dosis.

La dosis depende de la cantidad y el tipo de heparina a neutralizar, su vía de administración y el tiempo transcurrido desde la última administración, ya que la heparina se elimina continuamente. Idealmente, la dosis requerida para neutralizar la acción de la heparina debe guiarse mediante estudios de coagulación sanguínea o calcularse a partir de una prueba de neutralización de protamina.

En exceso, la protamina misma actúa como anticoagulante.

**Neutralización de heparinas no fraccionadas (UF):**

1 mg de sulfato de protamina suele neutralizar al menos 100 unidades internacionales de heparina mucosa o 80 unidades de heparina pulmonar. La dosis de sulfato de protamina debe reducirse si han transcurrido más de 15 minutos desde la inyección intravenosa.

Por ejemplo, si han transcurrido entre 30 y 60 minutos desde que se inyectó la heparina intravenosamente, se recomienda administrar 0,5-0,75 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades de heparina mucosa. Si han transcurrido dos horas o más, se debe administrar 0,25-0,375 mg por cada 100 unidades de heparina mucosa.

Si el paciente está recibiendo una infusión intravenosa de heparina, la infusión debe detenerse y se debe administrar 25-50 mg de sulfato de protamina por inyección intravenosa lenta.

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Si la heparina se administró por vía subcutánea, se debe administrar 1 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades de heparina mucosa, 25-50 mg por inyección intravenosa lenta y el resto por infusión intravenosa durante 8-16 horas.

**No debe administrarse en una sola dosis más de 50 mg de sulfato de protamina (5 ml de solución inyectable).**

En la reversión de la heparina UF después de la circulación extracorpórea, se puede administrar una dosis estándar de protamina, como se indicó anteriormente, o la dosis puede ajustarse según el tiempo de coagulación activado. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente utilizando el tiempo de tromboplastina parcial activada o el tiempo de coagulación activado, realizado 5-15 minutos después de la administración de sulfato de protamina. Puede ser necesario administrar dosis adicionales porque la protamina se elimina del torrente sanguíneo más rápidamente que la heparina.

**Ancianos:**

No hay evidencia actual de alteración de la dosis recomendada.

**Niños:**

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas. No recomendado.

**Forma de administración:**

**Este medicamento se administra por vía intravenosa lenta, o en perfusión intravenosa (adicionado a solución glucosada, solución de Ringer, etc).**

**La administración por vía intravenosa debe hacerse de forma lenta durante un periodo aproximado de unos 10 minutos (velocidad de perfusión <5 mg/min) para evitar la aparición de reacciones adversas.**

**Vía de Administración:**

**Vía intravenosa**

**Interacciones:**

Ninguna conocida

**Reacciones adversas:**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos del sulfato de protamina son en general infrecuentes, aunque importantes. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis altas y administradas de forma rápida, en menos de 10 minutos. Se han observado los siguientes efectos adversos después de administrar el sulfato de protamina, aunque no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles:

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático: efecto anticoagulante (cuando se utiliza en dosis superiores a las requeridas para neutralizar el efecto anticoagulante de la heparina).**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Trastornos del sistema inmunológico:** Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilactoides y anafilaxis fatal.

**Trastornos cardiacos:** bradicardia

**Trastornos vasculares:** caída súbita de la presión arterial, hipertensión pulmonar y sistémica, rubor transitorio y sensación de calor, vasoconstricción pulmonar aguda grave con colapso cardiovascular.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea. Ha habido casos raros de edema pulmonar no cardiogénico con hipotensión prolongada, con morbilidad y mortalidad significativas.

**Trastornos gastrointestinales:** náuseas y vómitos

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor de espalda

**Trastornos generales y del lugar de administración:** astenia

**Reacciones alérgicas** (incluyendo reacción alérgica grave, hinchazón de la piel (angioedema), alteraciones respiratorias y dificultad al respirar.

**Presión arterial baja** que puede ser de corta duración; presión arterial baja de larga duración cuando se administra el medicamento de forma rápida, junto con latido lento del corazón (bradicardia), piel azulada, pérdida de conocimiento, desmayo o parada cardiaca transitoria.

**Sangrado,  
Acaloramiento**

**Aumento de la presión en las arterias de los pulmones** (hipertensión pulmonar), niveles bajos de oxígeno en la sangre (insuficiencia respiratoria), lesión de los capilares de los pulmones (edema pulmonar no cardiogénico), dificultad para respira tras estrechamiento de los bronquios (broncoespasmo), sensación de ahogo (disnea).

**Hinchazón de la piel** (angioedema), picor, enrojecimiento de la piel.

**Disminución del número de algunos tipos de glóbulos blancos** (neutrófilos) y disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), habitualmente de forma moderada y reversible.

**Náuseas, vómitos**

**Dolor de espalda, sensación de calor**

**Se han reportado edemas pulmonares no cardíógenos, a veces fatales, especialmente en contextos de reacción de hipersensibilidad.**

Acta No. 09 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Riesgo de sangrado post-intervención, especialmente en caso de uso de dosis demasiado altas o falta de antagonización de la heparina. El cumplimiento de las recomendaciones de dosificación y la administración intravenosa lenta ayudan a limitar este riesgo.**

**Se han reportado casos de trombocitopenia fuera del contexto de trombocitopenia inducida por heparina y en presencia de anticuerpos específicos contra la protamina o el complejo protamina-heparina. No se recomienda la readministración de protamina en estos pacientes.**

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa**

**Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N.10**

**Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.**

Siendo las 16:00 del día 19 de julio de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 09 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16