



## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS ACTA No. 02 DE 2020

#### SESIÓN ORDINARIA DEL 23 – 24 DE ENERO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
    - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
    - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
    - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
    - 3.1.13 Unificaciones
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
José Gilberto Orozco Díaz  
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Mauren Paola Arias Acosta

##### 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 27 de 2019 SEM

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.4. Evaluación farmacológica de nueva asociación

##### 3.1.4.1. GLYCOPYRRONIUM BROMIDE 0.5 MG/ML Y NEOSTIGMINE METILSULFATE 2.5 MG/ML

Expediente : 20160047  
Radicado : 20191049014 / 20191052940 / 20191216838  
Fecha : 21/11/2019  
Interesado : Advance Scientific de Colombia

Composición: Cada 1 ml de solución contiene 0,5 mg de Glycopyrronium Bromide (Glycopyrrolate) y 2,5 mg de Neostigmine Metilsulfate

Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

Indicaciones:

Reversión del bloqueo neuromuscular residual no despolarizante (competitivo)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al bromuro de glicopirronio o al metilsulfato de neostigmina o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

La inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina no debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a ninguno de los dos ingredientes activos ni a pacientes con obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o urinario. Además, este producto no debe administrarse junto con suxametonio, ya que la neostigmina potencia los efectos de bloqueo mieloneural despolarizante de este agente.

Se deben evitar las combinaciones de anticolines

Terasa y antimuscarínicos como la neostigmina más glicopirronio en pacientes con un intervalo QT prolongado.

Precauciones y advertencias:

Administre con precaución a pacientes con broncoespasmo (precaución extrema), bradicardia, arritmias, infarto de miocardio reciente, epilepsia, hipotensión, parkinsonismo, vagotonía, ulceración péptica, hipertiroidismo, insuficiencia renal o glaucoma.

La administración de agentes anticolinesterasa a pacientes con anastomosis intestinal puede producir la rotura de la anastomosis o la fuga de los contenidos intestinales.

Aunque la inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina ha demostrado tener menos impacto en el sistema cardiovascular que la atropina con metilsulfato de neostigmina, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, hipertensión o tirotoxicosis.



Se ha demostrado que los compuestos de amonio cuaternario en dosis grandes bloquean los receptores de la placa terminal nicotínica muscular. Esto debe evaluarse antes de su administración en pacientes con miastenia gravis.

Usar con precaución en pacientes con epilepsia o enfermedad de Parkinson.

Este producto debe utilizarse con precaución en pacientes pirexiales debido a la inhibición de la sudoración.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:

El bromuro de glicopirronio componente del Glicopirrolato – metilsulfato de Neostigmina Inyectable puede provocar sequedad en la boca, dificultad en la micción, arritmias cardíacas y trastornos de la acomodación visual e inhibición de la sudoración.

El componente neostigmina de la inyección de bromuro de glicopirronio y metilsulfato de neostigmina puede provocar náuseas, vómitos, aumento de la salivación, diarrea, calambres abdominales (más marcados con dosis más altas); los signos de sobredosificación incluyen broncoconstricción, aumento de las secreciones bronquiales, lagrimeo, sudoración excesiva, defecación involuntaria y micción, miosis, nistagmo, bradicardia, fotofobia, bloqueo cardíaco, arritmias, hipotensión, agitación, sueño excesivo y debilidad que eventualmente conduce a fasciculación y parálisis.

El componente glicopirronio-neostigmina puede dar lugar a hipersensibilidad, angioedema y reacción anafiláctica. Se desconoce su frecuencia.

Interacciones:

Los medicamentos anticolinesterasa mejoran la transmisión neuromuscular en el músculo voluntario e involuntario en la miastenia gravis.

Bloqueo neuromuscular no despolarizante inducido por los relajantes musculares utilizados en la anestesia; bloqueo neuromuscular inducido por antibióticos aminoglucósidos y agentes antiarrítmicos.

Aminoglucósidos: efectos de la neostigmina antagonizada por los aminoglucósidos Cloroquina e hidroxicloroquina: los efectos de la neostigmina pueden ser disminuidos debido al potencial de cloroquina e hidroxicloroquina para incrementar los síntomas de la miastenia gravis.

Muchos medicamentos tienen efectos antimuscarínicos; el uso concomitante de dos o más de estos medicamentos puede aumentar los efectos secundarios como sequedad de boca, retención de orina y estreñimiento; el uso concomitante también puede llevar a confusión en los ancianos.

- Clindamicina: Efectos de neostigmina antagonizada por Clindamicina
- Litio: Efectos de neostigmina antagonizada por litio
- Relajantes musculares no despolarizantes: la neostigmina antagoniza los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes
- Polimixinas: Efectos de neostigmina antagonizada por polimixinas
- Procainamida: Efectos de neostigmina antagonizada por procainamida
- Propafenona: Efectos de neostigmina posiblemente antagonizados por propafenona
- Propranolol: Efectos de neostigmina antagonizada por propranolol
- Quinidina: Efectos de la neostigmina antagonizada por la quinidina

Acta No. 02 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Suxamethonium: Neostigmine potencia los efectos de Suxametonio
- Antimuscarínicos: Efectos de los parasimpatomiméticos antagonizados por los antimuscarínicos

Vía de administración: Inyección intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 ml por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos (equivalente a 0,5 mg de bromuro de glicopirronio con metilsulfato de neostigmina 2,5 mg a bromuro de glicopirronio 1 mg con metilsulfato de neostigmina 5 mg). Como alternativa, se pueden usar 0,02 ml / kg por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos, (equivalente a bromuro de glicopirronio 0,01 mg / kg con metilsulfato de neostigmina 0,05 mg / kg), se puede repetir la dosis (máximo total 2 ml)

Población pediátrica:

0,02 ml / kg por vía intravenosa durante un período de 10 a 30 segundos (equivalente a bromuro de glicopirronio 0,01 mg / kg con metilsulfato de neostigmina 0,05 mg / kg). Estas dosis pueden repetirse si no se logra un adecuado revertimiento del bloqueo neuromuscular.

No se recomiendan dosis totales superiores a 2 ml, ya que esta dosis de neostigmina puede producir un bloqueo neuromuscular despolarizante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010528 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.4.3, allegando estudios clínicos con la asociación para la indicación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión 10/2018
- Información para Prescribir Versión 07/11/2018

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto, dado que la respuesta no permite concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio de la asociación en la indicación solicitada. La Sala considera que la asociación impide la individualización posológica necesaria para la administración de estos dos principios activos en la indicación propuesta para lo cual siempre es posible utilizar los principios activos por separado.

**Adicionalmente, las asociaciones a dosis fija presentan una ventaja cuando hay problema de adherencia, lo cual no es el caso, dado que se administra una o dos dosis en salas de cirugía.**



### 3.1.5. Evaluación Farmacológica de Nueva Forma Farmacéutica

#### 3.1.5.1. SAMYR

Expediente : 20159178  
Radicado : 20191036312 / 20191168897  
Fecha : 30/08/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

#### Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de ademetonine 1,4-butanedisulfonate equivalente a Ademetonina

Forma farmacéutica: Tableta gastro-resistente

#### Indicaciones:

Colestasis intrahepática secundaria a enfermedad hepática crónica (insuficiencia hepática, cirrosis, hepatitis, esteato-hepatitis), y Colestasis intrahepática del embarazo.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Pacientes con defectos genéticos que afecten el ciclo de la metionina y/o causen homocisteinuria y/o hiperhomocistinemia (por ejemplo deficiencia de metionina beta-sintasa, defecto en el metabolismo de Vitamina B12).

#### Precauciones y advertencias:

Se deben monitorizar los niveles de amonio en pacientes pre-cirróticos y cirróticos con hiperamonemia y que se encuentren en tratamiento con ademetonina oral.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetonina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencia de vitaminas potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar los niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetonina.

Algunos pacientes pueden experimentar mareo cuando se encuentran en tratamiento con ademetonina, por lo que se recomienda advertir al paciente que no maneje u opere maquinaria durante el tratamiento hasta estar seguros de que el tratamiento no afecta su capacidad de llevar a cabo tales actividades.

No se recomienda el empleo de ademetonina en pacientes con enfermedad bipolar. Ha habido reportes de pacientes que cambian de un estado depresivo a hipomanía o manía cuando están en tratamiento con ademetonina. Hay un solo reporte en la literatura de síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetonina y clomipramina. Aunque se postula una interacción potencial, se recomienda precaución al administrar ademetonina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS),

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), así compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

Interferencia con inmuno-ensayos de homocisteína.

La ademetonina interfiere con inmuno-ensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetonina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetonina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos más de 2100 pacientes fueron expuestos a ademetonina. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con tratamiento de ademetonina fueron dolor de cabeza, diarrea y náusea.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los estudios clínicos usando ademetonina (n=2115) y de reportes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación Sistema Órgano. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy común (>= 1/10000, <1/1000) y muy raro (<1/10000).

MEdDRA-clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Desordenes Gastro-Intestinales	Común	Dolor abdominal diarrea, náusea
	Poco Común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, desorden gastrointestinal, vómito
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Desordenes Generales	Poco Común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos **,
	Raro	Malestar
Desordenes del sistema inmune	Poco Común	Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, alteraciones en la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión) o en el

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		pulso (taquicardia o bradicardia) **
Infecciones	Poco Común	Infecciones del tracto urinario
Desordenes de músculo esquelético y de tejido conectivo	Poco Común	Artralgia, espasmos musculares
Desordenes del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco Común	Mareos parestesias, disgeusia**
Desordenes Psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco Común	Agitación, estado confuso
Desordenes respiratorios torácicos y mediastinales	Poco Común	Edema laríngeo**
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Prurito
	Poco Común	Hiperhidrosis, angioedema, ** reacciones alérgicas en la piel como por ejemplo (rash, prurito, urticaria eritema) **.
Desordenes Vasculares	Poco Común	Sofocos, hipotensión, flebitis.

\*\* Reacciones adversas de notificaciones espontaneas que no han sido observadas en los ensayos clínicos, se han atribuido a frecuencias “poco comunes” debido a que el límite superior del 95% del intervalo de confianza la frecuencia estimada no es mayor a 3/x; donde x=2115 (número total de individuos observados en ensayos clínicos)

Interacciones:

Se ha reportado síndrome serotoninérgicos en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, aunque se ha postulado una potencial interacción, se recomienda precaución cuando se administre ademetionina de manera conjunta con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

- Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencias potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con Vitamina B12 y /o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

- Interferencia con inmunoensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmunoensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

- Precauciones en relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

Estudios de toxicología se realizaron tanto en dosis única como en dosis repetidas en múltiples modelos animales incluyendo ratón rata, hámster y perros de ambos sexos por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetida indican que el riñón es el órgano diana en la rata y el hámster y en mucho menor medida en el perro. Posiblemente el testículo es un órgano diana adicional en la rata. No se observaron otros cambios significativos en los órganos corporales. Los estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas durante 104 semanas en toxicidad reproductiva y mutagenicidad, no demostraron ningún signo de efecto tóxico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Para una mejor absorción de la ademetionina y un efecto terapéutico completo, se debe ingerir la tableta en ayunas.

Terapia Inicial: La dosis recomendada es de 10-25mg/kg/día. La dosis habitual de inicio es de 400-800 mg/día, la dosis no debe exceder de los 1600mg/día.

Terapia de mantenimiento: de 500 a 1600 mg/día

Poblaciones especiales:

- Ancianos:

Los estudios clínicos con ademetionina no incluyeron suficiente número de sujetos de edad de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes. Los informes de experiencia clínica no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser con precaución, iniciando con la dosis más baja, tomando en cuenta la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades y/o terapias farmacológicas concomitantes.

- Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de ademetionina en niños.

- Insuficiencia Hepática:

Los parámetros farmacocinéticos son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

- Insuficiencia Renal

Los datos clínicos en pacientes con daño renal son limitados. Se recomienda precaución cuando se administre ademetionina en este grupo de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008464 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.5.3, allegando estudios clínicos fase III comparativos adicionales que evidencien la real utilidad del producto, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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

### 3.1.5.2. RYTMONORM SR

Expediente : 20163164  
Radicado : 20191090851  
Fecha : 16/05/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombia Lafranco  
Fabricante : Famar A.V.E. Anthoussa plant

Composición:

- Cada cápsula contiene 225 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 325 mg de Clorhidrato de Propafenona
- Cada cápsula contiene 425 mg de Clorhidrato de Propafenona

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación sostenida

Indicaciones:

- Rytmonorm SR (cápsulas de clorhidrato de propafenona de liberación prolongada o sostenida) es un antiarrítmico indicado para prolongar el tiempo de recurrencia de la fibrilación auricular sintomática (FA) en pacientes con FA episódica (probablemente paroxística o persistente) que no tienen una enfermedad cardíaca estructural.
- Tratamiento y profilaxis de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarritmias ventriculares y supraventriculares.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White

Contraindicaciones:

Las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona están contraindicadas en las siguientes circunstancias:

- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico
- Trastornos sinoauriculares, atrioventriculares e intraventriculares de la generación o conducción de impulsos (p. Ej., Síndrome del nódulo sinusal enfermo, bloqueo AV) en ausencia de un marcapasos artificial.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Bradicardia.
- Hipotensión marcada.
- Trastornos broncospásticos o Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Marcado desequilibrio electrolítico.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

En el Ensayo de supresión de arritmias cardíacas, (CAST), del Instituto Nacional Americano del Corazón, los Pulmones y la Sangre, un ensayo a largo plazo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas no mortales que tuvieron un infarto de miocardio más de 6 días, pero menos de 2 años antes, se observó un aumento de la tasa de muerte o una reversión del paro cardíaco (7,7%; 56/730) en pacientes tratados con encainida o flecainida (antiarrítmicos de clase IC) en comparación con la observada en pacientes asignados a placebo (3,0%; 22/725). La duración promedio del tratamiento con encainida o flecainida en este ensayo fue de 10 meses. La aplicabilidad de los resultados de CAST a otras poblaciones (p. Ej., Personas sin infarto de miocardio reciente) u otros fármacos antiarrítmicos de ésta clase (IC) es incierta, pero en la actualidad, es prudente considerar que cualquier antiarrítmico IC tenga un riesgo proarrítmico significativo en pacientes con cardiopatía estructural. Debido a la falta de evidencia que estos fármacos mejoren la supervivencia, los agentes antiarrítmicos generalmente deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares que no ponen en peligro la vida, incluso si los pacientes experimentan síntomas o signos desagradables, pero no potencialmente mortales.

La combinación de la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la deficiencia del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o la inhibición del CYP2D6 con la administración simultánea de propafenona puede aumentar significativamente la concentración de propafenona y, por lo tanto, aumentar el riesgo de proarritmia y otros eventos adversos. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

La propafenona se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. Aproximadamente el 6% de los caucásicos en la población de los Estados Unidos son naturalmente deficientes en la actividad de CYP2D6 y otros grupos demográficos son deficientes en cierta medida. Se puede esperar que los fármacos que inhiben estas vías de CYP (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina para CYP2D6; ketoconazol, eritromicina, saquinavir y jugo de pomelo para CYP3A4, y amiodarona y humo de tabaco para CYP1A2) provoquen un aumento en los niveles plasmáticos.

El aumento de la exposición a la propafenona puede provocar arritmias cardíacas y una actividad de bloqueo betaadrenérgico exagerada. Debido a su metabolismo, la combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 en usuarios de propafenona es potencialmente peligrosa. Por lo tanto, evite el uso simultáneo de las cápsulas de clorhidrato de propafenona (SR) con un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

El uso de cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona junto con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT no se ha estudiado de forma exhaustiva. Dichos fármacos pueden incluir: muchos antiarrítmicos, algunas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y macrólidos orales. Retire los agentes antiarrítmicos de clase IA y III durante al menos 5 vidas medias antes de la dosificación con cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona. Evite el uso de propafenona con agentes antiarrítmicos de Clase IA y III (incluyendo quinidina y amiodarona). Solo hay experiencia limitada con el uso concomitante de antiarrítmicos de clase IB o IC.

La propafenona ejerce una actividad inotrópica negativa en el miocardio, así como efectos de bloqueo beta y puede provocar una insuficiencia cardíaca manifiesta. En el ensayo de EE. UU. (RAFT) en pacientes con FA sintomática, se informó insuficiencia cardíaca en 4 (1,0%) pacientes que recibieron cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona (todas las dosis) en comparación con 1 (0,8%) pacientes que recibieron placebo. Los efectos proarrítmicos ocurren con mayor probabilidad cuando se administra propafenona a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III y IV) o isquemia miocárdica grave.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia de ensayos clínicos con liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, se notificó insuficiencia cardíaca congestiva nueva o empeorada en el 3,7% de los pacientes con arritmia ventricular. Estos eventos fueron más probables en sujetos con insuficiencia cardíaca preexistente y enfermedad arterial coronaria. El inicio de la insuficiencia cardíaca de novo atribuible a la propafenona se desarrolló en menos del 0,2% de los pacientes con arritmia ventricular y en el 1,9% de los pacientes con FA paroxística o TPSV.

La propafenona retarda la conducción atrioventricular y también puede causar un bloqueo AV de primer grado relacionado con la dosis. La prolongación del intervalo PR promedio y los aumentos en la duración del QRS también están relacionados con la dosis. No le dé propafenona a pacientes con defectos de conducción atrioventricular e intraventricular en ausencia de un marcapasos.

En un ensayo de EE. UU. (RAFT) en 523 pacientes con antecedentes de FA sintomática tratados con cápsulas de liberación extendida o sostenida (SR) de propafenona clorhidrato, se informó bradicardia sinusal (frecuencia inferior a 50 latidos/min) con la misma frecuencia con clorhidrato de propafenona extendido cápsulas de liberación (SR) y placebo.

La propafenona puede alterar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos y desfibriladores implantados. Durante y después de la terapia, supervise y re programe estos dispositivos de acuerdo con esto.

Se ha notificado agranulocitosis en pacientes que reciben propafenona. En general, la agranulocitosis se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con propafenona, y al suspender el tratamiento, el recuento de blancos generalmente se normalizó a los 14 días. La fiebre inexplicable o la disminución en el recuento de glóbulos blancos, particularmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, justifican la consideración de una posible agranulocitosis o granulocitopenia. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier signo de infección, como fiebre, dolor de garganta o escalofríos.

La propafenona es altamente metabolizada por el hígado. La disfunción hepática grave aumenta la biodisponibilidad de la propafenona a aproximadamente el 70%, en comparación con el 3% al 40% en pacientes con función hepática normal cuando se les administran tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. En 8 pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave que recibieron comprimidos de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona, la vida media media fue de aproximadamente 9 horas. Ningún ensayo ha comparado la biodisponibilidad de propafenona a partir de las cápsulas de liberación prolongada (SR) del clorhidrato de propafenona en pacientes con función hepática normal y alterada. El aumento de la biodisponibilidad de la propafenona en estos pacientes puede resultar en una acumulación excesiva. Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática para detectar efectos farmacológicos excesivos.

Aproximadamente el 50% de los metabolitos de propafenona se excretan en la orina después de la administración de tabletas de liberación inmediata de clorhidrato de propafenona. No se han realizado ensayos para evaluar el porcentaje de metabolitos eliminados en la orina después de la administración de cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona.

Se ha reportado exacerbación de la miastenia grave durante el tratamiento con propafenona. Se han reportado títulos de ANA positivos en pacientes que reciben propafenona. Han sido reversibles al cesar el tratamiento y pueden desaparecer incluso en caso de continuar con la terapia con propafenona. Estos hallazgos de laboratorio generalmente no se asociaron con síntomas clínicos, pero hay un caso publicado de lupus eritematoso inducido por fármacos (recambio positivo); se resolvió por completo al interrumpir la terapia. Evalúe cuidadosamente a los pacientes que desarrollan una prueba de ANA anormal y si se detecta una elevación



persistente o que empeora de los títulos de ANA, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 225 mg dos veces al día en 126 pacientes, a las cápsulas de liberación prolongada (SR) de propafenona 325 mg dos veces al día en 135 pacientes, a la liberación prolongada de clorhidrato de propafenona (SR) cápsulas 425 mg dos veces al día en 136 pacientes, y placebo en 126 pacientes por hasta 39 semanas (media: 20 semanas) en un ensayo controlado con placebo (RAFT) realizado en los EE. UU. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con propafenona (mayor más del 5% y mayor que el placebo) excluyendo aquellos que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento o porque se asociaron con la afección que se estaba tratando, fueron mareos, palpitaciones, dolor en el pecho, disnea, alteración del gusto, náuseas, fatiga, ansiedad, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema e influenza. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17%, y la tasa fue más alta durante los primeros 14 días de tratamiento.

Eventos adversos relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con el fármaco La terapia incluyó lo siguiente: angina de pecho, aleteo auricular, bloqueo AV de primer grado, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, soplo cardíaco, edema, disnea, estertores, sibilancias y un nivel de fármaco cardioactivo superior al terapéutico.

La propafenona prolonga los intervalos de PR y QRS en pacientes con arritmias auriculares y ventriculares. La prolongación del intervalo QRS dificulta la interpretación del efecto de la propafenona en el intervalo QT.

Eventos adversos no relacionados con el corazón que ocurren en más del 2% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento RAFT propafenona SR y más comunes con propafenona que con placebo, excluyendo aquellos que son comunes en la población y aquellos que no están plausiblemente relacionados con La farmacoterapia incluyó lo siguiente: visión borrosa, estreñimiento, diarrea, boca seca, flatulencia, náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, infección del tracto respiratorio superior, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, hematuria, debilidad muscular, mareos (excluyendo vértigo), dolor de cabeza, Alteración del gusto, temblor, somnolencia, ansiedad, depresión, equimosis.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la incidencia de reacciones adversas por edad o género. Se reclutaron muy pocos pacientes no caucásicos para evaluar los eventos adversos según la raza.

Los eventos adversos que ocurren en el 2% o más de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento con ERAFT propafenona SR y que no se mencionaron anteriormente incluyen lo siguiente: bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, trastornos de la conducción, bradicardia sinusal e hipotensión.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos informados con ensayos clínicos de propafenona que no se han incluido en ninguna otra parte de la información de prescripción incluyen los siguientes eventos adversos por sistema corporal y término preferido.

**Sistema sanguíneo y linfático:**

Anemia, linfadenopatía, trastorno del bazo, trombocitopenia.

**Cardíaco:**

Angina inestable, hipertrofia auricular, paro cardíaco, enfermedad arterial coronaria, extrasístoles, infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitaciones, pericarditis, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, hipertrofia ventricular.

**Oído y laberinto:**

Discapacidad auditiva, acúfenos, vértigo.

**Ojo:**

Hemorragia ocular, inflamación ocular, ptosis del párpado, miosis, trastorno de la retina, disminución de la agudeza visual.

**Gastrointestinal:**

Distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, dispepsia, disfagia, eructosis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sangrado gingival, glositis, glosodinia, dolor en las encías, halitosis, obstrucción intestinal, melena, úlcera en la boca, pancreatitis, úlcera rectal, sangrado rectal, dolor de garganta .

**Desordenes generales:**

Dolor en el pecho, sensación de calor, hemorragia, malestar, dolor, pirexia.

**Hepatobiliar: Hepatomegalia:**

Hallasgos ocasionales reportados si relación de causalidad: Sonidos cardíacos anormales, pulso anormal, soplo carotídeo, disminución del cloruro sanguíneo, disminución de la presión arterial, disminución del sodio en la sangre, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas, disminución del nivel de protrombina, disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución del peso, presencia de glucosuria, aumento alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento del colesterol en la sangre, aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la glucemia, aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la presión arterial, aumento de la prolactina en la sangre.

**Interacciones:**

**Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4:** Se espera que los fármacos que inhiben CYP2D6 (como desipramina, paroxetina, ritonavir, sertralina) y CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, saquinavir, eritromicina, jugo de toronja) causen un aumento en los niveles plasmáticos de propafenona. La combinación de la inhibición de CYP3A4 y la deficiencia de CYP2D6 o la inhibición de CYP2D6 con la administración de propafenona puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluida la proarritmia. Por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo de las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona tanto con un inhibidor de CYP2D6 como con un inhibidor de CYP3A4.

**Amiodarona:** La administración concomitante de propafenona y amiodarona puede afectar la conducción y la polarización y no se recomienda.



**Cimetidina:** La administración concomitante de comprimidos de liberación inmediata de propafenona y cimetidina en 12 sujetos sanos produjo un aumento del 20% en las concentraciones plasmáticas de propafenona en estado de equilibrio.

**Fluoxetina:** La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la Cmax y el AUC de S-propafenona en un 39% y 50%, respectivamente, y la Cmax y el AUC de R-propafenona en un 71% y 50%, respectivamente.

**Quinidina:** Las bajas dosis de quinidina inhiben completamente la vía metabólica de la hidroxilación del CYP2D6, lo que hace que todos los pacientes, en efecto, metabolicen lentamente la propafenona. La administración concomitante de quinidina (50 mg 3 veces al día) con 150 mg de propafenona de liberación inmediata 3 veces al día redujo el aclaramiento de propafenona en un 60% en los metabolizadores rápidos, lo que los convierte en metabolizadores lentos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario aumentaron más de 2 veces para la propafenona y disminuyeron 50% para la 5-OH-propafenona. Una dosis de 100 mg de quinidina aumentó 3 veces las concentraciones de propafenona en el estado de equilibrio. Evite el uso concomitante de propafenona y quinidina.

**Rifampicina:** La administración concomitante de rifampicina y propafenona en metabolizadores rápidos disminuyó las concentraciones plasmáticas de propafenona en un 67%, con una disminución correspondiente de 5-OH-propafenona en un 65%. Las concentraciones de norpropafenona aumentaron en un 30%. En los metabolizadores lentos, hubo una disminución del 50% en las concentraciones plasmáticas de propafenona y un aumento en el AUC y la Cmax de norpropafenona en un 74% y 20%, respectivamente. La excreción urinaria de propafenona y sus metabolitos disminuyó significativamente. Se observaron resultados similares en pacientes ancianos: tanto el AUC como la Cmax de propafenona disminuyeron en un 84%, con una disminución correspondiente en el AUC y la Cmax de 5-OH-propafenona en un 69% y 57%, respectivamente.

**Digoxina:** El uso concomitante de propafenona y digoxina aumentó la exposición sérica de digoxina (AUC) en estado estable en pacientes en un 60% a 270% y disminuyó el aclaramiento de digoxina en un 31% a 67%. Entonces se recomienda controlar los niveles de digoxina en plasma de los pacientes que reciben propafenona y ajustar la dosis de digoxina según sea necesario.

**Warfarina:** La administración concomitante de propafenona y warfarina aumentó las concentraciones plasmáticas de warfarina en estado estable en un 39% en voluntarios sanos y prolongó el tiempo de protrombina (PT) en pacientes que tomaban warfarina. Ajustar la dosis de warfarina según sea necesario mediante el monitoreo de INR.

**Orlistat:** Orlistat puede limitar la fracción de propafenona disponible para absorción. En los informes posteriores a la comercialización, el cese abrupto de orlistat en pacientes estabilizados con propafenona ha dado lugar a eventos adversos graves, como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

**Beta-Antagonistas:** El uso concomitante de propafenona y propranolol en sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas de propranolol en estado estable en un 113%. En 4 pacientes, la administración de metoprolol con propafenona aumentó las concentraciones plasmáticas de metoprolol en estado estable en un 100% a un 400%. La farmacocinética de propafenona no se vio afectada por la administración conjunta de propranolol o metoprolol. En los ensayos clínicos que utilizaron comprimidos de liberación inmediata de propafenona, los pacientes que recibieron betabloqueadores simultáneamente no experimentaron un aumento en la incidencia de efectos secundarios.

**Lidocaína:** No se han observado efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, se ha informado que el uso concomitante de propafenona y lidocaína aumenta los riesgos de los efectos secundarios de la lidocaína en el sistema nervioso central.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis de las cápsulas de liberación prolongada o sostenida (SR) de clorhidrato de propafenona debe valorarse individualmente en función de la respuesta y la tolerancia de paciente
- Iniciar la terapia con 225 mg administrados cada 12 horas.
- La dosis se puede aumentar a intervalos de 5 días como mínimo a 325 mg cada 12 horas y, si es necesario, a 425 mg cada 12 horas.
- Considere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ensanchamiento significativo del complejo QRS o bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Las cápsulas de liberación prolongada (SR) de clorhidrato de propafenona pueden tomarse con o sin alimentos. No triture ni divida el contenido de la cápsula.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia, dentro del trámite de evaluación farmacológica para la nueva concentración y la nueva forma farmacéutica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que desde la perspectiva de bioequivalencia, teniendo en cuenta que el principio activo hace parte del listado de principios activos de la Resolución 1124 de 2016 y que el interesado presenta un dossier con estudios clínicos en los cuales el fabricante del producto en investigación no corresponde con el solicitado en folios 2-3 del dossier completo (Famar A.V.E Anthousa Plant, con domicilio en Grecia), se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Aclarar su solicitud en cuanto al fabricante dado que revisada la información allegada se observa que Famar A.V.E. Anthousa Plant con domicilio en Grecia no corresponde al fabricante de los productos en investigación utilizados en los estudios clínicos presentados.**
2. **En caso de que el fabricante Famar A.V.E. Anthousa Plant, con domicilio en Grecia corresponda al fabricante del producto que se registrará en Colombia y teniendo en cuenta que el principio activo se encuentra en el listado del Anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016, el interesado deberá allegar el correspondiente estudio de bioequivalencia cumpliendo con los lineamientos de la Resolución 1124 de 2016 para el producto manufacturado en la planta Famar A.V.E Anthousa Plant con domicilio en Grecia objetos de la evaluación farmacológica comparado contra el producto Rythmol SR.**

De la misma manera se solicita acompañar esta información de la siguiente información técnica respecto al producto manufacturado por el fabricante Famar A.V.E. Anthousa Plant y para el cual se está requiriendo bioequivalencia:

- Descripción del proceso de manufactura
- fórmula cualicuantitativa
- fórmula del lote

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Certificación firmada en la cual se indique que posterior al estudio de bioequivalencia no se han producido cambios en el producto que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Validación de transferencia de tecnología de fabricación.

3. Con relación a la información técnica del producto empleado en los diferentes estudios clínicos presentados en esta radicación (fase I a III): aclarar composición del producto empleado, tamaños de lotes y confirmar lugar de fabricación. Allegar esta información tabulada por cada uno de los lotes de producto utilizado en cada uno de los estudios presentados.

**3.1.5.3. VASTAREL® LP 40 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA  
VASTAREL® LP 80 MG, CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20124610  
Radicado : 2017035264 / 2017190036 / 20181136486 / 20181181278 / 20191077389 /  
20191088398  
Fecha : 13/05/2019  
Interesado : Les Laboratories Servier

Composición:

- Cada cápsula contiene 40 mg de Trimetazidina Diclorhidrato
- Cada cápsula contiene 80 mg de Trimetazidina Diclorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:  
Antianginoso

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Precauciones y advertencias:

Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertensión), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, deben llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: 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).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardíacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria



Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

**Interacciones:**

No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

**Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

**Población pediátrica:**

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018052037 y alcance al radicado inicial, con radicado No. 20191088398, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 2017035264
- Información para Prescribir allegada mediante radicado 2017035264

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala, teniendo en cuenta lo referido en el numeral 3.4.9. de la presente Acta, que indica:

“Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que debe presentar estudios clínicos que demuestren seguridad y eficacia de la nueva concentración y el nuevo esquema posológico (40 mg cada 12 h u 80 mg cada 24h), dado que lo aceptado para este producto fue soportado con estudios clínicos en los cuales se utilizó la presentación de 35 mg y un esquema cada 12h. Los estudios farmacocinéticos no reemplazan al estudio clínico en la demostración de seguridad y eficacia en situaciones como esta.

Así mismo la sala se permite informar al interesado que actualmente se encuentra en proceso la reevaluación de seguridad y eficacia del principio activo de acuerdo al estado del arte

Adicionalmente la sala aclara que la indicación para los productos a base de este principio activo será la siguiente “está indicado como terapia de adición para pacientes con angina de pecho que persisten sintomáticos con tratamiento en primera línea o que no toleren los tratamientos de primera línea” (todos los productos con trimetazidina diclorhidrato deberán ajustarse a esta indicación).”

#### **3.1.5.4 TRAMADOL CLORHIDRATO 25MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA + DICLOFENACO SÓDICO 25MG CÁPSULAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO**

Expediente : 20159151  
Radicado : 20191035974  
Fecha : 28/02/2019  
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Tramadol Clorhidrato y 25 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación inmediata + cápsulas con recubrimiento entérico

Indicaciones:

Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.

Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.

Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática grave.  
Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).  
Menores de 18 años.

Lactancia.  
Epilepsia no controlada con tratamiento.  
En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación  
En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día.

Tramadol + Diclofenaco sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas.

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en Tramadol + Diclofenaco es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales.

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Tramadol + Diclofenaco deberá ser

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descontinuado, puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos. Tramadol + Diclofenaco sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con: trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente); Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo. Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en: · disfunción renal, trastornos de la función hepática inmediatamente después de una cirugía mayor. · Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria.

También es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Tramadol + Diclofenaco

Con la administración a largo plazo de Tramadol + Diclofenaco la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

#### Advertencias:

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis, el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Tramadol + Diclofenaco sólo si hay razones de peso. Tramadol tiene potencial de dependencia. En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Tramadol + Diclofenaco no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de Tramadol + Diclofenaco con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Tramadol + Diclofenaco en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada, estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. en estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).



Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa. Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Tramadol + Diclofenaco, deberá terminarse el tratamiento.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco. Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Tramadol + Diclofenaco deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco, a los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Tramadol + Diclofenaco, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente. Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Tramadol + Diclofenaco recurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento. En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). el uso concomitante de Tramadol + Diclofenaco y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400 mg). El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

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. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. 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.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del SNC conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente



peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes.

Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común: >1/10

Común: >1/100, <1/10

No común: >1/1000, <1/100

Raro: >1/10 000, <1/1000

Muy raro: <1/10 000

Desconocido: no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia de la piel.

Trastornos cardiacos

No comunes: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia

Muy raros: disfunción cardiaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: trastornos visuales (visión doble)

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática

Se le pide al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente. Se indicó a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso de que se presentara dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

#### Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

#### Trastornos hepato-biliares

Comunes: transaminasas elevadas

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

#### Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

#### Investigaciones

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse



incluso cuando la preparación se usa por primera vez, tramadol clorhidrato/diclofenaco sódico se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito

Raros: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raros: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo.

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblores

Desconocidos: trastornos del habla

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nerviosos central, puede ocurrir depresión respiratoria.

Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol.

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

No comunes: retención de fluidos



Raros: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido

No comunes: alopecia, urticaria

Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas bullosas como síndrome de StevensJohnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: Hipertensión

Interacciones:

TRAMADOL + DICLOFENACO no deberá combinarse con inhibidores de la MAO.

- En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular.
- No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con TRAMADOL + DICLOFENACO
- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO con otros medicamentos depresores del SNC incluyendo al alcohol puede potenciar los efectos en el SNC.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNS, los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina
- El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
  - Clonus espontáneos
  - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
  - Temblor e hiperreflexia - Hipertonía y temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol.



La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada.

- En un número limitado de estudios, la aplicación preo postoperatoria del antiemético 5-HT3 antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con TRAMADOL + DICLOFENACO y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol.

También los AINE, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina.

- La administración concomitante de diferentes AINE puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico, Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y otros AINE.

- La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre.

- Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos.

- En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible; por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada.

- Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación.

La administración concomitante de TRAMADOL + DICLOFENACO y de diuréticos ahorradores de potasio puede inducir hipercalemia, por lo tanto, con tratamiento concomitante se deben monitorear los niveles de potasio.

- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal.

- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

- La administración de TRAMADOL + DICLOFENACO dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementarse.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Generalmente, debe seleccionarse la dosis efectiva más baja para la analgesia. En adultos y

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



jóvenes mayores de 16 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día. A menos que se prescriba de otra manera Tramadol+Diclofenaco debe ser administrado de la siguiente manera:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Tramadol+Diclofenaco 25 mg/25 mg, cápsulas: Un comprimido (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada ocho horas (corresponde a 75 mg clorhidrato de tramadol, 75 mg diclofenaco sódico diariamente). Esta dosis puede aumentarse a una capsula (25 mg clorhidrato de tramadol, 25 mg diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg clorhidrato de tramadol, 100 mg diclofenaco sódico diariamente). El intervalo entre dos dosis únicas debe ser por lo menos de 6 horas. La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento a largo plazo del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se deberá llevar a cabo un monitoreo cuidadoso y regular (si es necesario, con interrupciones en el tratamiento) para establecer si es necesario ampliar, y en qué grado, un tratamiento adicional.

Niños:

No se ha establecido el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos:

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente. Tramadol+Diclofenaco deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia. Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de Administración:

Las cápsulas no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de padecer de estómago sensible, se recomienda tomar la tableta junto con algún alimento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

### 3.1.5.5. FLUOMIZIN 10 mg Tabletas vaginales

Expediente : 20168732  
Radicado : 20191167072  
Fecha : 28/08/2019  
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Cloruro de Decualinio

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

Fluomizin está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. Ulceración del epitelio vaginal y de la porción vaginal del útero Las mujeres jóvenes que no han tenido la menstruación y que, por tanto, no han alcanzado la madurez sexual no deben usar Fluomizin

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso intravaginal de jabones, espermicidas o lavados vaginales durante el tratamiento con Fluomizin. Como en todos los casos de infección vaginal, no se recomienda mantener relaciones sexuales sin protección durante el tratamiento con Fluomizin.

Fluomizin no reduce la eficacia de los preservativos de látex. Este producto puede reducir la eficacia de los preservativos que no sean de látex o los diafragmas. Por lo tanto, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos durante al menos las 12 horas siguientes al tratamiento.

No use Fluomizin durante las 12 horas previas al parto para minimizar la exposición del recién nacido al cloruro de decualinio. Dadas las circunstancias, informe a su médico.

Detenga el tratamiento durante la fase de hemorragia más profusa de la menstruación y reanúdelo a continuación.

Si los síntomas persisten al final del tratamiento o reaparecen posteriormente, consulte a su médico.

La administración de una dosis diaria más elevada o de un tratamiento inicial más prolongado de lo recomendado puede aumentar el riesgo de ulceración vaginal.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años.

Reacciones adversas:



Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de ellos son leves y transitorios. A veces los síntomas de las infecciones vaginales (tales como prurito, ardor y flujo) pueden empeorar al inicio del tratamiento, antes de que empiecen a mejorar. En estos casos, debe continuar con el tratamiento, pero si las molestias persisten, consulte a su médico tan pronto como sea posible.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Flujo vaginal
- Prurito o ardor vaginal
- Infección vaginal por levaduras

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado vaginal
- Dolor vaginal
- Inflamación de la vagina (vaginitis) y de la vulva
- Vaginosis bacteriana
- Infecciones fúngicas de la piel
- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

- Ulceraciones de la mucosa vaginal, si el revestimiento vaginal ya presenta lesiones antes del tratamiento
- Sangrado uterino
- Enrojecimiento
- Sequedad vaginal
- Inflamación de la vagina
- Reacción alérgica con síntomas como erupción, inflamación o picor
- Fiebre.

Notificación de efectos adversos: Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se mencione en el prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Las sustancias aniónicas, como jabones, detergentes y surfactantes, pueden reducir la actividad del cloruro de decualinio. Por tanto, no se recomienda el uso intravaginal simultáneo de jabones, espermicidas o lavados vaginales. Fluomizin no debilita la funcionalidad de los preservativos de látex. No se dispone de datos sobre su interacción con preservativos que no sean de látex ni con otros métodos anticonceptivos intravaginales, por lo que no se recomienda su uso concomitante con Fluomizin durante al menos 12 horas después del tratamiento.

Vía de administración:

Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una tableta vaginal diaria durante seis días.

Las tabletas vaginales se insertan profundamente en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Esto se puede realizar mejor en posición reclinada con las piernas ligeramente flexionadas.

El tratamiento debe interrumpirse durante la menstruación y continuarse posteriormente. Aunque el flujo y la inflamación suelen aliviarse al cabo de 24 a 72 horas, se continuará el tratamiento incluso en caso de no sentir molestias subjetivas (prurito, flujo, olor).

Si el tratamiento dura menos de 6 días puede ocurrir una recaída.

Fluomizin contiene excipientes que no se disuelven totalmente, de forma que ocasionalmente se pueden encontrar restos del comprimido en la ropa interior. Esto no reviste importancia en relación con la eficacia del tratamiento con Fluomizin. La tableta no mancha la ropa interior, pero para su propia comodidad, puede utilizar una toalla higiénica o un protector para ropa interior.

En casos raros de vagina muy seca, es posible que la tableta vaginal no se disuelva y se expulse en forma intacta. Como consecuencia, el tratamiento no resulta óptimo. Con el fin de prevenir este efecto, se puede humedecer la tableta vaginal con una gota de agua antes de su inserción.

Mujeres mayores de 55 años:

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en mujeres mayores de 55 años.

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en menores de 18 años.

Grupo etario: Mujeres entre 18 – 55 años

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191167072
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191167072
- 

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



### 3.1.5.6. WINADINE® SUSPENSIÓN

Expediente : 20168803  
Radicado : 20191168037  
Fecha : 29/08/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada 5 mL de suspensión contiene 325 mg de Acetaminofén + 30 mg de Fosfato de Codeína

Forma farmacéutica: Suspensión

#### Indicaciones:

Analgésico indicado en mayores de 12 años, en el manejo del dolor moderado a severo, de trastornos dolorosos tales como cefalea, dismenorrea, procesos de dolor músculo-esquelético, mialgias y coadyuvante en el manejo del dolor por cáncer, entre otros.

#### Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

#### Contraindicaciones relativas al acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

#### Contraindicaciones relativas a la codeína:

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

#### Precauciones y advertencias:

##### Advertencias y precauciones de uso

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.



#### Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíopes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en mayores de 12 años en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

#### Advertencias y precauciones relativas al acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

#### Precauciones y advertencias relativas a la codeína:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o los AINEs.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

#### Reacciones adversas:

#### Efectos adversos asociados a acetaminofén:

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia,



leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

#### Carcinogenicidad:

En un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

#### Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

#### Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. También se ha sugerido que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis

#### Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, AINES y acetaminofen. Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

#### Efectos sobre los riñones:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo

Los resultados de un estudio de casos y controles han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños. Sin embargo, en una revisión se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En otro estudio de cuestionario realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos y niños. También se ha informado de angioedema. Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, y ha habido casos de necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.

Trastornos hepatobiliares:

Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

Efectos adversos asociados a codeína:



La codeína tiene mínimos efectos adversos en las dosis orales usuales, sin embargo, la codeína comparte la potencialidad tóxica de los agonistas opiáceos. Grandes dosis de codeína (superiores a 240 mg en 24 horas) pueden originar los efectos indeseables de la morfina incluyendo depresión respiratoria, náuseas, desvanecimiento, somnolencia y estreñimiento. La depresión respiratoria es el riesgo más importante en sobredosis con el uso de opiáceos. En individuos con desórdenes respiratorios preexistentes este efecto puede llegar a amenazar la vida. La naloxona, antagonista de los narcóticos, ha sido empleada exitosamente en la reversión de este efecto adverso. Otros efectos adversos sobre el SNC incluyen desvanecimiento, disturbios visuales, depresión, sedación, nerviosismo y muy raramente delirio e insomnio. Los efectos adversos (no relacionados con el SNC) pueden incluir náusea, vómito, constipación, retención urinaria y oliguria en individuos con hipertrofia prostática. Muy rara ocurrencia de pancreatitis. El uso prolongado del fosfato de codeína en altas dosis ha producido dependencia en una pequeña proporción de usuarios. Además, los síntomas de privación pueden desarrollarse pero en forma más leve que los presentados con morfina. Los efectos teratogénicos de los opiáceos sobre el feto humano no son completamente conocidos y por ello deben ser evitados en las mujeres embarazadas.

#### Interacciones:

##### Interacciones asociadas a acetaminofen:

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutatión. La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, el acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

#### Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la rifampicina. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben isoniazida, sola o con otros fármacos para la tuberculosis

La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.



El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, o primidona.

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas. También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole<sup>3</sup> Sin embargo, ni los estudios a corto, ni a largo plazo (este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática. Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónido del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Interacciones asociadas a codeína:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodiazepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de codeína y benzodiazepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodiazepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.



El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Adultos y mayores de 12 años: 5 cc de Winadeine® Suspensión 3-4 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (suspensión)
- Información para Prescribir Versión Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Agosto de 2019

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

### 3.1.6. Evaluación Farmacológica de Nueva Concentración

#### 3.1.6.1. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48MG BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32MG

Expediente : 20153711

Radicado : 20181226859 / 20191199028

Fecha : 09/10/2019

Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:

Tabletas de doble liberación (inmediata y prolongada)

Indicaciones:

Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:

Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.



**Reacciones adversas:**

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Sincope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

**Interacciones:**

Basados en datos de estudios "in vitro" indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoaminooxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede afectar la eficacia de estos medicamentos.

**Vía de administración:**

Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomadas una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica.

Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

**Condición de venta:**

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008754 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.6.1., allegando estudios clínicos que soporten la seguridad y eficacia de la nueva forma farmacéutica y aclarando la forma farmacéutica del producto, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar por cuanto el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2019 SEM, numeral 3.1.6.1 por cuanto la información allegada se limita a presentar resúmenes cortos de estudios post comercialización sin que se evidencie la metodología utilizada y los aspectos de seguridad, adicionalmente, no queda claro si dichos estudios corresponden con la forma farmacéutica de este producto en particular. En cuanto a los estudios farmacocinéticos in vivo, la Sala aclara que éstos no reemplazan los estudios clínicos que deben sustentar una nueva concentración y nueva forma farmacéutica para evaluar seguridad y eficacia.



### 3.1.6.2. REVLIMID

Expediente : 20172294  
Radicado : 20191218848  
Fecha : 07/11/2019  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S

Composición:  
Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM)

REVLIMID está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de antenimiento después del trasplante autólogo de células madre.

Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

Síndromes Mielodisplásicos

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio -1 vinculados con una anomalía citogenéticas adicionales

Linfoma Folícular (LF) tratado anteriormente

Linfoma de la zona marginal (LZM) en combinación con rituximab

Contraindicaciones:

Embarazo

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

Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, Pomalidomida o a alguno de los excipientes incluidos en el producto  
Lactancia  
Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Advertencias y precauciones

### Toxicidad embrionaria y fetal

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

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

#### Pacientes femeninas en edad reproductiva

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

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

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

#### Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 28 días después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma.

#### Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

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

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

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

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con los requerimientos de anticoncepción.

- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo.

Para más información acerca del programa comunicarse con el Teléfono 00571 6460505 Ext 1511.

#### Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

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

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

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

En pacientes con MM después de un trasplante autólogo de células madre, que toman Revlimid, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (una vez a la semana) durante los primeros dos ciclos de 28 días, cada 2 semanas (día 1 y día 15) durante el tercer ciclo de 28 días, y luego una vez cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, se debe evaluar el hemograma completo cada 7 días (1 semana) durante el primer ciclo (28 días), cada 14 días (2 semanas) hasta 9 ciclos y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, el hemograma completo debe evaluarse cada 7 días (semanalmente) durante los primeros 2 ciclos, el día 1 y el día 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) a partir de entonces.

En pacientes con mieloma múltiple tratado previamente, que toman Revlimid en combinación con dexametasona, se debe controlar con hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente a partir de entonces.

En pacientes que toman Revlimid, pacientes con MDS con delección 5q, se debe realizar un recuento sanguíneo completo semanal durante las primeras 8 semanas de tratamiento y luego mensualmente a partir de entonces.



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

Los pacientes que toman Revlimid para LF o LZM deben realizarse hemogramas completos durante las primeras tres semanas del ciclo 1 (28 días), cada dos semanas durante los ciclos 2 a 4 y luego en forma mensual. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis. En los estudios AUGMENT y MAGNIFY se informó sobre neutropenia grado 3 o 4 en 50 % y 30 % de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab, respectivamente. Se informó trombocitopenia grado 3 o 4 en 2% y 8% de los pacientes en el brazo con Revlimid /Rituximab respectivamente.

Infección con o sin neutropenia.

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones que incluyen neumonía. Se observó una tasa más alta de infecciones con Revlimid en combinación con dexametasona que con MPT. Se presentaron infecciones de grado  $\geq 3$  en el contexto de neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos para infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato ante el primer signo de infección (por ejemplo, tos, fiebre, etc.), lo que permitirá que el tratamiento temprano reduzca la gravedad.

La reactivación de la hepatitis B se ha notificado raramente en pacientes que reciben lenalidomida que se han infectado previamente con el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos de estos casos han progresado a insuficiencia hepática aguda lo que ha provocado la interrupción de la administración de lenalidomida y un tratamiento antiviral adecuado. El estado del virus de la hepatitis B se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Para pacientes con resultado positivo para la infección por el HBV, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución cuando se use lenalidomida en pacientes previamente infectados con el VHB. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV a lo largo de la terapia.

Los pacientes con una edad basal  $> 75$  años, Etapa III del ISS, ECOG PS  $\geq 2$  o CrCl  $< 60$  ml / min han demostrado una mayor tasa de intolerancia (AEs de Grados 3 o 4 AEs, SAEs, discontinuación debido a los AEs) cuando se administra lenalidomida en combinación. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para determinar su capacidad para tolerar la lenalidomida en combinación, teniendo en cuenta la edad y otras comorbilidades.

Tromboembolia venosa y arterial

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



0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

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

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas. Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

#### Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

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

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

#### Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en



combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos. En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

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

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

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

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

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

#### Hepatotoxicidad

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



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

**Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad**

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

**Síndrome de lisis tumoral**

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

**Reacción de llamarada en el tumor**

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

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

**Alteración de la movilización de células madre**

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

**Trastornos tiroideos:**

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

**Neuropatía periférica:.**



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

#### Electrofisiología cardíaca

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

#### Efecto inmunosupresor

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

#### Intolerancia a la lactosa

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

#### Terapia combinada

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

#### Reacciones adversas:

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

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

#### Interacciones:

##### Digoxina

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

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis



Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona.

#### Warfarina

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

#### Mieloma Múltiple

##### Terapia de combinación con REVLIMID

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

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona. El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es  $<1.0 \times 10^9 / L$ , y / o los recuentos de plaquetas son  $<50 \times 10^9 / L$ .

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

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

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

La dosis recomendada de dexametasona es

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

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

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hasta 8 ciclos

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

o

Hasta 6 ciclos

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

Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión Continúe con Revlimid 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

- Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre.

Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM



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

#### Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica ( $\text{ANC} \geq 1000/\text{mcl}$  y/o recuento de plaquetas  $\geq 75.000/\text{mcl}$ ).

La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM.

### Recuentos plaquetarios

**Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM**

#### Recuentos plaquetarios

<u>Trombocitopenia en MM</u>	
<u>Cuando las plaquetas:</u>	<u>Acción recomendada:</u>
<u>Caen a &lt; 30.000/mcL</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal</u>
<u>Regresan a ≥ 30.000/mcL</u>	<u>Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.</u>
<u>Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior &lt; 30.000/mcL</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.</u>
<u>Regresan a ≥ 30.000/mcL</u>	<u>Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg</u>

#### Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

##### Neutropenia en MM

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

### Otras toxicidades en MM

#### Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es  $<1.0 \times 10^9 / L$  y / o los recuentos de plaquetas son  $<50 \times 10^9 / L$ .



**Dosis recomendada** La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es  $<1.5 \times 10^9 / L$  y / o los recuentos de plaquetas son  $<75 \times 10^9 / L$ .

#### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad. Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

#### Síndromes mielodisplásicos

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

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

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

<b>Recuento de plaquetas</b>	
<b>Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:</b>	
<b>Si el basal es <math>\geq 100.000 / \text{mcL}</math></b>	
<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
<b>Caen a <math>&lt; 50.000 / \text{mcL}</math></b>	<b>Interrumpir tratamiento con REVLIMID</b>
<b>Regresan a <math>\geq 50.000 / \text{mcL}</math></b>	<b>Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios</b>
<b>Si el basal es <math>&lt; 100.000 / \text{mcL}</math></b>	

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
<b>Si se manifiesta trombocitopenia DESPUES de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

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

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

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

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	
<b>Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:</b>	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID



Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
<b>Si el ANC basal <math>&lt; 1000/\text{mcL}</math></b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
<b>Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg</b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
$< 500/\text{mcL}$ por $\geq 7$ días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ )	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

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

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

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

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

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab. Véase Sección 14.4 con la posología específica del estudio AUGMENT. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LF o LZM

Para controlar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID se recomienda seguir los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación:

Recuento de plaquetas

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:

<b>Recuento de plaquetas</b>	
<b>Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:</b>	
<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Disminuyen a menos de 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 50.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

  

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia durante el tratamiento en LCM:</b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Disminuyen a menos de 1000/mcL por al menos 7 días	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
o Disminuyen a menos de 1.000/mcL asociado con fiebre de al menos 38,5° C	
o Disminuyen a menos de 500/mcL	
Vuelven por lo menos a 1.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LZM

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

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LZM  
Véase Posología y administración.

Dosis inicial para insuficiencia renal  
Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla



Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

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

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

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD:

Basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente.

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y reinicio del tratamiento. Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

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

**Etapas de la reducción de la dosis**

	<u>Lenalidomida</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>25 mg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>20 mg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>15 mg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>10 mg</u>
<u>Nivel de dosis -4</u>	<u>5 mg</u>
<u>Nivel de dosis -5</u>	<u>2.5 mg diarios o 5 mg cada 48 h</u>

**Trombocitopenia**

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Descienden a <math>&lt; 30 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></u>	<u>Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de <math>30 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></u>	<u>2.5 mg al día.</u>

**Neutropenia**

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada<sup>a</sup></u>
<u>Primero descienden a <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> o neutropenia febril (fiebre <math>\geq 38.5^\circ C</math> y ANC <math>&lt; 1 \times 10^9/L</math>)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 1 \times 10^9/L</math></u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de <math>30 \times 10^9/L</math> o neutropenia febril</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
	<u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2.5 mg al día.</u>
<u>Vuelven a <math>&gt; 1 \times 10^9/L</math></u>	<u>2.5 mg al día.</u>

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

**Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre**

<b>Etapas de reducción de la dosis</b>	<u>Dosis inicial (10 mg)</u>	<u>Si se aumenta la dosis (15 mg)<sup>a</sup></u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>	<u>10 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	<u>5 mg una vez al día continuamente</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>No aplica</u>	<u>5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>
	<u>No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días</u>	

<sup>a</sup> Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

<b>Trombocitopenia</b>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.</u>
<u>Descienden a <math>&lt; 30 \times 10^9/L</math></u>	
<u>Vuelven a <math>\geq 30 \times 10^9/L</math></u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1</u>

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
<b>Neutropenia</b>	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada <sup>a</sup>
Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $> 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo

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

*Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante*

**Etapas de reducción de la dosis**

	Lenalidomida	Dexametasona
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs	N/A

**Trombocitopenia**

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo <sup>a</sup>
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.

<sup>a</sup> Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.

**Etapas de reducción de la dosis**

	Lenalidomida	Dexametasona
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs	N/A

**Trombocitopenia**

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo <sup>a</sup>
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2.5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2.5 mg diarios o 5 mg 48 horas.

<sup>a</sup> Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Neutropenia**

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada<sup>a</sup></u>
<u>Primero descienden a <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> o neutropenia febril (fiebre <math>&gt; 38^\circ C</math>; <math>&lt; 1 \times 10^9/L</math>)</u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 0.5 \times 10^9/L</math> cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math></u> <u>Vuelven a <math>\geq 0.5 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día</u>

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

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC  $> 1.500 / \mu L$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100,000 / \mu L$  al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

**Pasos de reducción de dosis**

	<u>Lenalidomida</u>	<u>Melfalán</u>	<u>Prednisona</u>
<u>Dosis inicial</u>	<u>10 mg</u>	<u>0.18 mg/kg</u>	<u>2 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -1</u>	<u>7.5 mg diarios</u> <u>o 15 mg cada</u> <u>48 hs</u>	<u>0.14 mg/kg</u>	<u>1 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -2</u>	<u>5 mg</u>	<u>0.10 mg/kg</u>	<u>0.5 mg/kg</u>
<u>Nivel de dosis -3</u>	<u>2.5 mg diarios</u> <u>o 5 mg cada</u> <u>48 h</u>	<u>N/A</u>	<u>0.25 mg/kg</u>

**Trombocitopenia**

<u>Cuando las plaquetas</u>	<u>Acción recomendada</u>
<u>Primero descienden a <math>&lt; 25 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 25 \times 10^9/L</math></u>	<u>Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de <math>30 \times 10^9/L</math></u> <u>Vuelven a <math>\geq 30 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u> <u>Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día</u>

**Neutropenia**

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada<sup>a</sup></u>
<u>Primero descienden a <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>

**Neutropenia**

<u>Cuando los neutrófilos</u>	<u>Acción recomendada<sup>a</sup></u>
<u>Primero descienden a <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 0.5 \times 10^9/L</math> cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.</u>	<u>Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.</u>
<u>Vuelven a <math>\geq 0.5 \times 10^9/L</math> cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.</u>	<u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día</u>
<u>Por cada caída posterior por debajo de <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math></u>	<u>Interrumpa el tratamiento con lenalidomida</u>  <u>Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.</u>

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome Mielodisplásico y linfoma de células del manto

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a  $<25 \times 10^9 / L$  o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a  $<0,5 \times 10^9 / L$ , el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a  $<50 \times 10^9 / L$  o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a  $<0,5 \times 10^9 / L$  o caída a  $<1 \times 10^9 / L$  durante al menos 7 días, o descensos a  $<1 \times 10^9 / L$  con una temperatura asociada de  $\geq 38.5^\circ C$ .

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

En MM, después de al menos una terapia previa, la primera reducción de la dosis es a 15 mg al día, 10 mg si la toxicidad reaparece y luego 5 mg al día.

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

#### Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a  $\leq$  grado 1.

Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento ( $\geq$  grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación.

El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a  $\leq$  grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa ( $\geq$  grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica



tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado  $\frac{3}{4}$

Para otras toxicidades de grado  $\frac{3}{4}$  que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a  $\leq$  grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua.

Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los ojos, deben enjuagarse con agua.

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes.

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante

Para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg / día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone un ajuste de la dosis para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (CICr 80-50 mL / min).

Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ( $30 \leq \text{CICr} < 50$  mL / min) o grave (CICr  $< 30$  mL / min) o enfermedad renal en etapa terminal:



<u>Función renal (ClCr)</u>	<u>Ajuste de la dosis</u>	
	<u>Dosis inicial 25 mg</u>	<u>Dosis inicial 10 mg</u>
<u>Función renal normal / insuficiencia renal leve (ClCr <math>\geq</math> 50 ml / min)</u>	<u>25 mg una vez al día</u>	<u>10 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal moderada (30 <math>\leq</math> ClCr &lt; 50 mL/min)</u>	<u>10 mg<sup>a</sup> una vez al día</u>	<u>5 mg una vez al día</u>
<u>Insuficiencia renal grave (ClCr &lt; 30 mL/min, no requiere diálisis)</u>	<u>7.5 mg una vez al día o 15 mg<sup>b</sup> cada 2 días</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días</u>
<u>Insuficiencia renal terminal (ClCr &lt; 30 mL/min, requiere diálisis)</u>	<u>5 mg una vez al día;</u> <u>En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.</u>	<u>2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana;</u> <u>En los días de diálisis, administrar la</u>

a La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191218848
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191218848

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

### 3.1.6.3 XOLYXA®

Expediente : 20158383

Radicado : 20191024369

Fecha : 12/02/2019

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Bosutinib Monohidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.
- Insuficiencia hepática

**Precauciones y advertencias:**

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio.

Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

**Mielosupresión:**

Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

**Retención de líquidos:**

Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

**Lipasa sérica:**

Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

**Potencial proarrítmico:**

QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pretratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente. Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pretratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja). Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos

Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, Trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se descontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o ericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A:

Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la Concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP):

Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios in vitro sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a 2,5 x LSN y entonces se reanuda a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá descontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a 2 x LSN y fosfatasa alcalina inferior a 2 x LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea:

Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a  $1000 \times 10^6/L$  o las plaquetas inferiores a  $50.000 \times 10^6/L$ : Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a  $1000 \times 10^6/L$  y las plaquetas sean mayores o iguales a  $50.000 \times 10^6/L$ .
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento. Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

### 3.1.7. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

#### 3.1.7.1. TRANORFIN® 70 MCG/H PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20149716  
Radicado : 20191143737  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S  
Fabricante : Tesa Labtec GMBH

Composición: Cada parche contiene 40 mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica: sistema transdérmico de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar CVL de los países donde se está comercializando el producto de prueba**



2. Aclarar cuál es el Fabricante del producto dado que la base de datos de Invima indica que corresponde a **TESA LABTEC GMBH** y el Fabricante del producto empleado en el estudio de bioequivalencia es **AMW GMBH, Germany**, de acuerdo con lo reportado en el Formato de presentación de la información.
3. El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En el formato de presentación hacen mención del folio 28 y 29, sin embargo lo allegado en dichos folios corresponden a una carta emitida por el mismo centro, en la cual certifica inspecciones realizadas por parte de agencias reguladoras aún cuando no allegan los informes de inspección. Por lo anterior, sírvase allegar informes de inspección realizados al centro.
5. Allegar la póliza del estudio en idioma español o inglés.
6. De acuerdo con guías internacionales, el estudio de bioequivalencia in vivo se recomienda realizarlo con la concentración de 20 mcg/hr, aclarar por qué se realizó con una concentración mayor. Adicionalmente indicar si comercializarán otras concentraciones en atención a que la posología para el producto de referencia indica que se debe iniciar con una dosis baja y luego ir aumentando.
7. Indique el tamaño del lote No. C0025AM0911TDS utilizado en el estudio y si corresponde a un lote industrial o a un lote piloto. Lo anterior de acuerdo con el numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”*
8. Aclarar cómo realizó la evaluación del parámetro de integridad de la dilución en la validación de la metodología bioanalítica. Allegar soportes de la evaluación de este parámetro.
9. Allegar la evaluación del parámetro de estabilidad a largo plazo; así como la estabilidad en el instrumento de acuerdo con la validación de la metodología bioanalítica.
10. Allegar registro fotográfico de la evaluación de la prueba de adhesión del parche en los diferentes puntos de tiempo.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11. Para el estudio de irritación, allegar el protocolo, indicar el diseño utilizado y aclarar si se realizó el estudio frente a controles positivos o negativos y justificar por qué se realizó durante solo 96 horas teniendo en cuenta que en guías internacionales se recomienda realizar aplicaciones secuenciales del parche en el mismo sitio de aplicación cada 7 días por un total de 21 días consecutivos.
12. Justificar porque en el estudio de irritación no se evaluó las reacciones en la piel de los sujetos a 30 min, 24 h, 48 h, y 72 h después de retirar el parche; tal como lo establece la guía de la FDA.
13. Allegar registros de cualquier reacción de la piel con descripción narrativa de la respuesta dérmica de los sujetos que participaron en el estudio.
14. Allegar información de las reacciones cutáneas asociadas a sensibilización por contacto, avaladas por el investigador. Así mismo justificar porque no se documentó en el protocolo la instrucción a los investigadores para determinar si existe o no sensibilización por contacto.

### 3.1.7.2. ELTROXIN® TABLETAS 100 MCG

Expediente : 46916  
Radicado : 20191098599  
Fecha : 27/05/2019  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S  
Fabricante : Aspen Bad Oldesloe GMBH

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- **Allegar el cálculo de determinación del tamaño de la muestra, y el cálculo con evidencia que se ajustó con el factor para moléculas de estrecho margen terapéutico. Porque al ser utilizadas otras fórmulas como la de Julious se evidencia que el número de sujeto es mucho mayor al presentado en el estudio.**
- **Incluir el tratamiento matemático que se realizó para la determinación y corrección de la línea base. (Con una breve explicación del mismo) y evidencia de la utilización de los datos basales.**
- **Aclarar por qué los resultados de la bioequivalencia presentados no están dentro de los intervalos de aceptación para producto de estrecho margen terapéutico. Tenga en cuenta que esto es de estricto cumplimiento para todas las concentraciones del producto test.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la estabilidad de las muestras analizadas que evidencien el rango de tiempo transcurrido desde la toma de la muestra de los participantes hasta la fecha de análisis y las condiciones bajo las cuales fueron sometidas. Adicionalmente, aclarar los resultados de la estabilidad de las muestras por cuanto se evidencia que la estabilidad a largo plazo no está dentro del criterio de aceptación menor a 15%.**
- **Allegar la información detallada de cuales voluntarios conforma los grupos A, B, C, D y grupos 1 y 2, etapas en las que intervienen con las correspondientes fechas y con evidencias analíticas (cromatogramas 20% del total obtenido) que permitan trazabilidad.**
- **Aclarar la información de las tablas y graficas presentadas (folios 486, 487, 488), ya que no es posible evidenciar la trazabilidad de la información.**
- **Allegar la validación completa de la técnica analítica utilizada en el estudio de bioequivalencia, por cuanto la información presentada es un compendio de los ensayos realizados junto con los soportes analíticos pero no se evidencia todos las pruebas requeridas en la validación como selectividad, el incurred simple, reanálisis ejemplo cromatogramas (20% del total obtenido que sean representativos de todos los ensayos realizados).**
- **Aclarar por qué en los perfiles son realizados con paletas a 100rpm además emplea lauril sulfato de sodio. Tenga en cuenta que no está dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el certificado de análisis del producto de referencia en el cual se evidencie la potencia.**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
- **Aclarar la información presentada en los folios 361-382, por cuanto no se puede determinar si es una información definitiva o un borrador.**
- **Reportar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, numeral 7. 8 de la Resolución 1124 de 2016.**

### 3.1.7.3. EMTHEXATE

Expediente : 19966223  
Radicado : 2016160708 / 20181033188  
Fecha : 22/02/2018  
Interesado : Al Pharma S.A.  
Fabricante : Pharmachemie B.V.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Metotrexato Disodico

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017015360 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 segunda parte, numeral 3.2.6, allegando la validación de la metodología analítica, prueba de solubilidad y prueba de permeabilidad, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud, por cuanto el interesado no allegó los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Lo allegado en los radicados 20181228644 y 20181229047, no da respuesta a los requerimientos del Acta No. 10 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.2.6.

#### 3.1.7.4. LLENALIDOMIDA 25 MG

Expediente : 20165869  
Radicado : 20191126310  
Fecha : 04/07/2019  
Interesado : Al Pharma S.A.  
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- **Adjuntar el formato ASS-RSA-FM079 (Version 02): FORMATO DE PRESENTACION Y EVALUACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) con la información completa solicitada en el mismo.**
- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de Límite de cuantificación en la validación de la disolución e indicar el criterio de aceptación para la misma.**
- **Adjuntar 20% de los cromatogramas de los resultados de la evaluación de los perfiles de disolución de los lotes RLCL0516A y A0542CA a los tres pH's, donde se incluyan: áreas, tiempos de retención, fecha de análisis, etc.**
- **Adjuntar el certificado de calidad del medicamento de referencia utilizado para la comparación del estudio de bioexención: Revlimid® 5mg, lote A0542CA.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.5. LENALIDOMIDA 10 MG

Expediente : 20165879  
Radicado : 20191126362  
Fecha : 04/07/2019  
Interesado : Al Pharma S.A.  
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- **Adjuntar el formato ASS-RSA-FM079 (Version 02): FORMATO DE PRESENTACION Y EVALUACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) con la información completa solicitada en el mismo.**
- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de Límite de cuantificación en la validación de la disolución e indicar el criterio de aceptación para la misma**
- **Adjuntar 20% de los cromatogramas de los resultados de la evaluación de los perfiles de disolución de los lotes RLCM0416A y A2041EB a los tres pH's, donde se incluyan: áreas, tiempos de retención, fecha de análisis, etc.**
- **Adjuntar el certificado de calidad del medicamento de referencia utilizado para la comparación del estudio de bioexención: Revlimid® 10mg, lote A2041EB.**

### 3.1.7.6. LENALIDOMIDA 15 MG

Expediente : 20165884  
Radicado : 20191126394  
Fecha : 04/07/2019  
Interesado : Al Pharma S.A.  
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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



- **Adjuntar el formato ASS-RSA-FM079 (Version 02): FORMATO DE PRESENTACION Y EVALUACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) con la información completa solicitada en el mismo.**
- **Aclarar cómo fue evaluado el parámetro de Límite de cuantificación en la validación de la disolución e indicar el criterio de aceptación para la misma.**
- **Adjuntar 20% de los cromatogramas de los resultados de la evaluación de los perfiles de disolución de los lotes RLCS0316A y A2070EC a los tres pH's, donde se incluyan: áreas, tiempos de retención, fecha de análisis, etc.**
- **Adjuntar el certificado de calidad del medicamento de referencia utilizado para la comparación del estudio de bioexención: Revlimid® 15mg, lote A2070EC.**

### 3.1.7.7. NEUPREL 150 MG CÁPSULAS

Expediente : 20059258  
Radicado : 20191128431  
Fecha : 08/07/2019  
Interesado : Salus Pharma Labs S.A.S.  
Fabricante : Quimica Patric LTDA.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

### 3.1.7.8. MARTESIA 300 MG

Expediente : 20015005  
Radicado : 20191132555  
Fecha : 12/07/2019  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda  
Fabricante : Roemmers S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.



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

### 3.1.7.9. LETROZOL 2.5 MG

Expediente : 20167225  
Radicado : 20191144803  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- **Allegar el estudio completo de bioequivalencia junto con la validación analítica frente a la información presentada del estudio en su solicitud, tenga en cuenta que debe dar cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar certificado del producto de referencia y producto test.**
- **Aclarar por qué en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia código ASS-RSA-FM079079 presentan como activo del producto de referencia Acetato de Abiraterona 2,5mg.**
- **Aclarar el impacto del 2% de exceso del principio activo que refieren en la fórmula cuali-cuantitativa.**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**

### 3.1.7.10. FENITOINA 100 MG TABLETA

Expediente : 20162310  
Radicado : 20191078721  
No. intención : 2019002151  
Fecha : 29/04/2019  
Interesado : Sicmafarma S.A.S.  
Fabricante : Medreich Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Fenitoína

Forma farmacéutica: Tableta



**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

1. Aclarar su solicitud de aprobación de los estudios de bioequivalencia, teniendo en cuenta que revisados los resultados obtenidos para el parámetro de Cmax, se observa que no se encuentran dentro del parámetro de aceptación (90-111.11%) establecido para moléculas de margen estrecho terapéutico, como es el caso de la fenitoína.

2. Determinación tamaño muestral:

- Allegar la evidencia del procedimiento estadístico para la determinación del tamaño de la muestra para el estudio de bioequivalencia.
- Allegar copia de la bibliografía donde se extrajo el coeficiente de variación utilizado para calcular el tamaño muestral. Este soporte debe provenir de revistas de reconocimiento científico y corresponder a revistas indexadas.

3. Tamaño de lote:

De acuerdo con el certificado de análisis presentado (folios 365-367 archivo clin-study-rep.pdf), el tamaño de lote del producto test es de 180000 unidades.

- Aclarar si el tamaño del lote corresponde a un piloto o a un industrial. Tener en cuenta numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016.

4. Considerando que el estudio fue realizado en 2014, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación, en el proceso de fabricación o cualquier otro cambio que puedan alterar la absorción del fármaco.

5. Validación método bioanalítico:

- Aclarar la relación entre Axis Clinical Limited y Trident Life Sciences Ltd.
- Aclarar la razón por la cual se utiliza parte de los resultados de validación de Life Sciences como soporte de validación del método bioanalítico realizado en Axis Clinical Limited.
- Teniendo en cuenta que parte de la validación del método bioanalítico es realizado en el centro Trident Life Sciences Ltd, allegar el soporte que demuestre que este centro se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 en el momento de realizar la validación del método bioanalítico.
- Allegar tabla en la cual se muestre de manera comparativa los distintos parámetros (columna, fase móvil, equipos, método validado, etc) para el método bioanalítico validado en Axis y Trident
- Allegar validación del parámetro de robustez para el centro Axis en el cual se hayan incluido como variables del método todos aquellos que pudieron variar debido a la transferencia del método de análisis desde Trident hacia Axis.

6. Duración etapa analítica: Confirmar la duración de la etapa analítica.

### 3.1.7.11. ANASTROZOL (ANASOMA) 1 MG TABLETAS

Expediente : 20168156  
Radicado : 20191158262  
Fecha : 16/08/2019  
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la aprobación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

**1. Tamaño de lote:** De acuerdo con el certificado de análisis presentado (folio 944), el tamaño de lote del producto test es de 170.000 unidades. Debe aclarar si el tamaño del lote corresponde a un piloto o a un industrial. Tener en cuenta numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016.

**2. Declaración:** Presentar certificación firmada de que el producto test utilizado en el estudio in vivo allegado es exactamente igual al del producto a registrar.

**3. Validación:** Allegar resultados de la validación de estabilidad a largo plazo del análisis en la matriz. Dicha validación debe ser presentada en las condiciones de temperatura en la cual fueron almacenadas las muestras y cubrir todo el período de almacenamiento.

### 3.1.7.12. PREGABALINA 150 MG

Expediente : 20066729  
Radicado : 20191160968  
Fecha : 21/08/2019  
Interesado : Sandoz  
Fabricante : Sandoz Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

**Estudio in vivo:**

**1. Allegar autorización del patrocinador del estudio (Hexal AG, Alemania) al titular del Registro Sanitario para utilizar la información de dicho estudio.**

**2. Confirmar el fabricante del producto de prueba utilizado toda vez que revisado el estudio no se evidenció que el fabricante de este correspondiera al mismo para el cual se está solicitando la renovación del registro sanitario (Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. con domicilio en Turquía).**

**Estudio in vitro:**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Se observa que el biolote frente al cual se están presentando los estudios in vitro no corresponde al mismo del producto utilizado en el estudio in vivo allegado en esta radicación (lote AS3167-A/1), por tanto, debe tener en cuenta que para optar a una bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de 150 y 75 mg, por tanto el interesado debe allegar los resultados de los perfiles de disolución en los pHs 1.2, 4.5 y 6.8 en las condiciones de volumen, número de unidades rpm, aparatos, etc establecidos en la Resolución 1124 de 2016 para los productos de prueba (pregabalina 75 y 150 mg) comparado contra este biolote (lote AS3167-A/1).

En la información provista no se evidenció que se hiciera la comparación de perfiles frente al biolote, no están claras las condiciones de disolución de los ensayos a los diferentes pH y para el caso de disolución en medio ácido se observa que las condiciones de pH y de disolución no corresponden con las de la Resolución 1124 de 2016.

2. Allegar SOP describiendo la metodología de disolución y cuantificación del analito a los diferentes pHs.

3. Para demostrar la aptitud para el uso de la metodología de análisis para cuantificar el analito disuelto en las diferentes condiciones de pH (1.2, 4.5 y 6.8), el interesado debe allegar validación completa de la metodología de cuantificación del analito disuelto en estos 3 pH.

4. Presentar declaración firmada que confirme que los productos para los cuales presenta los estudios in vitro (pregabalina 75 y 150 mg) son idénticos a los productos farmacéuticos para los cuales se está presentando la renovación del Registro Sanitario y que no se han producido cambios en la formulación o proceso de manufactura que puedan alterar la absorción del fármaco.

5. Certificación:

- Aclarar el nombre del establecimiento y domicilio donde se realizan los estudios de disolución in vitro.

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

### 3.1.7.13. LOTINERCAN 100 MG

Expediente : 20107770

Radicado : 2016044595 / 2016156130 / | / 20181210483 / 20191092796 /  
20191182587

Fecha : 18/09/2019

Interesado : Willow Pharma S.A.S

Fabricante : Corealis Pharma, Canada For Pharmascience Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib Clorhidrato equivalente a Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010432 y anexos al expediente allegando la información de perfiles de disolución solicitada mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**3.1.7.14. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS PENDIENTE**

Expediente : 20111905  
Radicado : 20191065260  
Fecha : 08/04/2019  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

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

1. **Allegar evidencia de la caracterización del estándar utilizado, la información allegada no da cumplimiento para ser un estándar sino es un certificado de materia prima, tenga en cuenta que el estándar debe ser proporcionado por una institución independiente de la empresa contratante.**
2. **Allegar los perfiles de disolución frente al producto de referencia de concentración de 50mg, el cual se está comercializando. Lo anterior por cuanto los perfiles presentados se realizaron con el producto test de 50mg versus producto de referencia de 100mg.**
3. **Aclarar porque en la validación indican tomar un volumen de 300 microlitros ( $\mu$ l) del vaso y filtrarlo luego se adiciona 600 microlitros ( $\mu$ l) de mezcla de buffer entendiéndose como una suma de volúmenes (900 microlitros ( $\mu$ l)), y en la curva de linealidad no se observa estos volúmenes sino se refleja un volumen final de 1000 microlitros ( $\mu$ l). Allegar procedimiento del cálculo donde se evidencie que contemplan la última dilución realizada a la muestra. Adicional allegar los datos primarios pesos de las muestras utilizadas en los perfiles de disolución.**
4. **Allegar certificado de calibración de las balanzas analíticas, pH metro, micropipetas empleadas en el desarrollo del estudio por parte de un ente acreditado en la norma ISO 17025. Así mismo se debe enviar la trazabilidad de los patrones frente a los cuales se realizó la respectiva calibración.**
5. **Allegar soportes de eventos de integración del método instrumental empleado en el desarrollo de los análisis.**
6. **Allegar soportes de pesadas de los excipientes (placebo) empleados en el parámetro de especificidad de la validación, que evidencien las concentraciones en las que se puede encontrar durante la prueba. Así mismo allegar soporte de pesada de la cantidad conocida del fármaco en la solución.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7. **Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la evaluación del efecto del blanco (medio de disolución) a la longitud de onda analítica establecida en el parámetro de especificidad. Allegar esta información como imagen escaneada del soporte impreso de cada cromatograma firmado por los roles responsables de la revisión en el Laboratorio.**
8. **Aclarar porque dentro del parámetro de la robustez no se evaluó la variación del medio de preparación de las muestras (mezcla de búfer de pH 1.2, 4.5 y 6.8).**
9. **Allegar soportes completos de la calificación del Disolutor utilizado, dado que solo se adjunta una página de esta intervención metrológica (folio 144).**
10. **Allegar soportes que evidencien el desarrollo de las disoluciones del estudio, tales como tirillas de impresión de los equipos Disolutores y registros de uso de los Equipos por parte de los Analistas que evidencien las condiciones de las disoluciones: Fecha, velocidad de agitación, aparato, volumen y tiempo. Adicional allegar el procedimiento del cálculo para el procedimiento de disolución.**
11. **Aclarar los parámetros de aptitud del sistema que se emplea en el desarrollo del método cromatográfico.**

#### 3.1.7.15. INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722  
Radicado : 20191058066  
Fecha : 29/03/2019  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos considera que se debe aclarar y corregir la inconsistencia en cuanto al principio activo para el cual presenta su solicitud, toda vez el interesado en el numeral 4.1 del formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) refiere al principio activo acetato de abiraterona, sin embargo, revisada la información presentada se observa que la misma corresponde a Indapamida 1.5 mg.

#### 3.1.7.16. URALNESS 1,5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20161423  
Radicado : 20191066861  
Fecha : 10/04/2019  
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.S

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabricante : Ind-Swift Limited

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Indicar cómo se calculó el tamaño muestral, adicionalmente, allegar la fuente bibliográfica de donde se extrae el CV.**
- **Allegar la selectividad completa de la validación con datos primarios y sus respectivos cromatogramas.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2013, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**
- **Aclarar por qué presenta documentación del estudio con fecha octubre 2017 teniendo en cuenta que el estudio se desarrolló en 2013 es el caso del documento SOP No. QLS-BA-055-02 repetición de análisis (folio 912)**
- **Allegar estabilidad de las muestras con evidencia cromatografica la cual debe contener información que permita trazabilidad**
- **Allegar cromatogramas de la muestras de los participantes (20% del total de los obtenidos), con el producto referencia y con el producto test para el estudio en ayuno y posprandial.**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**

**Se le recuerda que la información que allega vinculada al FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) debe corresponder con la allegada, por cuanto citan folios que al ser revisados no corresponden con la información.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.17. MYFETIL 250 mg CAPSULAS

Expediente : 20142957  
Radicado : 20181062324 / 20191044501/20191074716  
Fecha : 12/03/2019  
Interesado : Human BioScience / Grupo de Registros Sanitarios  
Fabricante : Strides Shasun Limited

Composición: Cada cápsula contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000162 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. Conceptuar sobre la respuesta presentada por el usuario a los requerimientos emitidos para la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto.
2. Conceptuar sobre el inserto y la IPP allegados en la respuesta al auto con Radicado No. 20191044501 del 12/03/2019.
3. Indicar cuáles son las contraindicaciones del producto Micofenolato de Mofetilo 250 mg CÁPSULAS, teniendo en cuenta los conceptos emitidos en el Acta No. 13 de 2013 numeral 3.2.5., Acta No. 10 de 2016 numeral 3.4.20. y Acta No.10 de 2018 numeral

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

### 3.1.7.18 METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 19905554  
Radicado: 20191089662  
Fecha: 5/14/2019  
Interesado: WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.  
Fabricante: GENFAR S.A. / SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 850mg de metformina cd gránulos al 95% (povidona k30, povidona k90, almidon pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio), equivalente a metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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



**3.1.7.19 AZAKEM 50**

Expediente: 20137850  
Radicado: 2017178623 / 20191051764 / 20191114116  
Fecha: 12/6/2017  
Interesado: ALKEM LABORATORIES LTD  
Fabricante: ALKEM LABORATORIES LTD

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de azatriopina  
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20191013168 emitido mediante Acta No. 25 de 2018 numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Azatioprina tableta 50mg con fabricante ALKEM LABORATORIES LTD., con domicilio en India para el cual corresponde su solicitud por cuanto:

El producto de referencia con fabricante Prometheus Laboratories Inc utilizado en el estudio de bioequivalencia, no está considerado como producto de referencia en la resolución 1124 de 2016, no hay evidencia de tener estudios propios de seguridad y eficacia presentados ante el INVIMA, ni está considerado en el Orange Book (FDA).

No allega evidencia de autorización de los centros para la realización del estudio, solo allegan del centro BIBI General Hospital and Cáncer Center.

No allegan los soportes de la precisión intermedia

Los perfiles de disolución no fueron realizado bajo los criterios de la resolución 1124 de 2016, adicionalmente, no allegan validación de la metodología analítica, ni soportes analíticos, no allegan los resultados de las 12 unidades establecidas como mínimas para la realización de los perfiles.

No allegan certificados analíticos de los lotes utilizados en los perfiles de disolución.

**3.1.7.20 MAXGALIN 300**

Expediente: 20066849  
Radicado: 20191102564  
Fecha: 5/30/2019  
Interesado: QUÍMICA FINA S.A.  
Fabricante: SUN PHARMACEUTICAL IND

Composición. Cada cápsula dura contiene 300 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.21 DESVE ® 100 mg

Expediente: 20137607  
Radicado: 2017175820  
Fecha: 12/28/2018  
Interesado: Eurofarma Colombia S.A.S.  
Fabricante: Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 100 mg de desvenlafaxina.  
Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012773 emitido mediante Acta No. 9 de 2018 numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia allegado para el producto DESVE 50 mg; teniendo en cuenta que la información de la validación presentada está incompleta: no se indican los criterios de aceptación de los parámetros evaluados, el efecto arrastre (Carry over) no fue estudiado con la concentración mayor y faltan parámetros por evaluar (Limite de detección, Integridad de la dilución y Recuperación).

### 3.1.7.22 MARTESIA® 75 mg

Expediente: 20015001  
Radicado: 20191129769  
Fecha: 7/9/2019  
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA  
Fabricante: ROEMMERS S.A. / MEGA LABS S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.  
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioexención del producto de la referencia

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



### 3.1.7.23 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETAS

Expediente: 20030710  
Radicado: 20191150748  
Fecha: 8/6/2019  
Interesado: TECNOQUÍMICAS S.A.  
Fabricante: TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de levotiroxina sodica 150mcg  
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.24 DASINIB® 140 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente: 20169670  
Radicado: 20191179849  
Fecha: 9/13/2019  
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A.  
Fabricante: Synthon Hispania S.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 140 mg de dasatinib.  
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. Para el estudio in vivo, allegar los soportes de las visitas realizadas por las agencias de referencia (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016) indicadas en el folio 2302 vigentes en el año en que fue realizado el estudio.
2. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica.
3. Aclarar la inconsistencia entre lo reportado en el formato de presentación y lo indicado en el estudio en cuanto al número de sujetos del estudio, los abandonos y retiradas y el número de sujetos incluidos en el análisis estadístico y farmacocinético.
4. Allegar el informe de la monitorización, en atención a que no se evidencia dicho informe en el folio 978 que refiere en el formato de presentación.
5. Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0- $\infty$ , siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-  $\infty$ ).
6. Allegar para la validación bioanalítica los datos primarios de la prueba de carry over, se concluye que la prueba pasa pero no adjuntan datos.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



7. Allegar la estabilidad durante el tiempo de almacenamiento de las muestras de los voluntarios, desde que fueron obtenidas, hasta su cuantificación. La estabilidad a largo plazo se realizó solo a 8 días.
8. Allegar el cálculo y resultados de f2 en medio ácido para las diferentes concentraciones. Adicionalmente allegar el cálculo y resultados de f2 a pH 6.8 para la disolución de 140mg vs. 7x20mg.
9. Aclarar las razones por las cuáles los perfiles a los diferentes medios se realizaron bajo diferentes condiciones (por ejemplo: pH 1.0, 75rpm, 900ml; pH 4.5, 50rpm, 900ml; pH 4.0 + triton 1%, 60rpm 1000ml).
10. Allegar la validación a cada pH, bajo las condiciones que fueron realizados los perfiles. Recuerde que la validación debe ser previa a la realización de los perfiles.
11. Allegar el 20% de los espectros de los perfiles de disolución.

### 3.1.7.25 VALCOTE ® ER 250 mg

Expediente: 19944041  
Radicado: 20191179144  
Fecha: 9/13/2019  
Interesado: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S.  
Fabricante: ABBOTT LABORATORIES DE MEXICO

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 269.1 mg de divalproato sodico equivalente a acido valproico 250mg.

Forma farmacéutica: TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia por adición de nuevo fabricante para el producto de la referencia.

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

1. Allegar los soportes en los cuales se identifique que el producto fabricado en la planta de México, está aprobado por uno de los países de referencia mencionados en el formato de presentación.
2. Allegar la validación completa de la metodología analítica, para cada uno de los pHs en los cuales se realizaron los perfiles de disolución incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Lo anterior, por cuanto no se evidencia que la metodología utilizada para los perfiles allegados corresponda a las especificaciones de la USP vigente.
3. Allegar los perfiles para mínimo 3 lotes del producto fabricado en la planta de México.

### 3.1.7.26 ERLOTINIB CLORHIDRATO

Expediente: 20168010  
Radicado: 20191156299  
Fecha: 8/14/2019  
Interesado: AL PHARMA S.A.  
Fabricante: Shilpa Medicare Limited

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib Clorhidrato. Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro límite de cuantificación en la validación in vitro, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación del parámetro.
2. Allegar cálculo del valor de f2 para el ensayo de disolución realizado a pH:1,2 (HCl 0,1N) y pH:4,5 (buffer acetato)
3. Allegar copia de los certificados de Buenas Practicas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de las etapas clinica y analítica del centro Clinsys Clinical Research Limited. Adjuntar además, copia de las hojas de vida de los responsables de la fase analítica: Bhavin Patel y del responsable de la fase estadística: Hitesh Chauhan.
4. Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de las mismas durante el estudio.
5. Adjuntar copia de la póliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio in vivo.

### 3.1.7.27 ETITAM® 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20063447  
Radicado: 20191169708  
Fecha: 9/2/2019  
Interesado: BRAINPHARMA S.A.S.  
Fabricante: JUBILANT GENERICS LIMITED

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro límite de cuantificación en la validación in vitro, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación del parámetro.
- Allegar cálculo del valor de f2 para el ensayo de disolución realizado a pH:4,5 (buffer acetato).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las 1165 muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de las mismas durante el estudio.**
- **Adjuntar copia de la poliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio in vivo.**
- **Adjuntar resultados de la evaluación de los parámetros de: Carry over (efecto memoria) y límite de detección en la validación in vivo, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación de los parámetros.**

### 3.1.7.28 ETITAM® 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20063449  
Radicado: 20191169750  
Fecha: 9/2/2019  
Interesado: BRAINPHARMA S.A.S.  
Fabricante: JUBILANT GENERICS LIMITED

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de levetiracetam. Forma farmacéutica:  
Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- **Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Límite de cuantificación en la validación in vitro, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación del parámetro.**
- **Toda vez que los perfiles de disolución a los tres pH's del medicamento test fueron comparados contra el medicamento Keppra ® 500mg, lote 0000048633 (valoración: 100,5%), adjuntar copia del certificado de análisis del medicamento de referencia.**
- **Aclarar cual es el tamaño del lote Etitan® 500 lote ELV29001.**

### 3.1.7.29 LENALIDOMIDA 15mg

Expediente: 20168761  
Radicado: 20191167609  
Fecha: 8/29/2019  
Interesado: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S.  
Fabricante: Laboratorios Recalcine S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida. Forma farmacéutica:  
Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.



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

- Adjuntar resultados de la evaluación de los parámetros: Selectividad/Especificidad, Límite de cuantificación, Efecto del filtro y Estabilidad (de la solución) en la validación *In vitro*, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación de cada parámetro.
- Adjuntar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de los resultados de la evaluación de los parámetros Linealidad/rango, Exactitud, Precisión del método y Repetibilidad.
- Adjuntar copia de los certificados de análisis de los medicamentos test (Lenalidomida 15mg, lote 19AT045) y medicamento de referencia/biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105), Aclarar cuál es el tamaño del lote test evaluado: Lenalidomida 15mg, lote 19AT045.
- Aclarar cuál es el valor de pH del medio de concentración 0.01N de HCl donde se realizó el ensayo de disolución y allegar los datos de cada una de las mediciones de los porcentajes disueltos en los tiempos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos de la disolución del biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105) utilizados en la comparación de perfiles del estudio de bioexención presentado con ese medio.
- Allegar los ensayos de bioexención del medicamento test Lenalidomida 15mg (lote 19AT045) a los pH's de 4,5 (buffer acetato) y 6,8 (buffer acetato) con todos los 12 datos de cada una de las mediciones realizadas de los porcentajes disueltos en los puntos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos e incluir perfiles gráficos comparativos. Adjuntar 20% de los cromatogramas completos de los resultados obtenidos en dichas evaluaciones, incluyendo los resultados del medicamento de referencia utilizado en la comparación.
- Aclarar cuál es la descripción, marca, modelo y serie del disolutor utilizado en el estudio de bioexención. Allegar el último certificado de mantenimiento o calibración realizado a este equipo.

### 3.1.7.30 LLENALIDOMIDA 10 mg

Expediente: 20168763  
Radicado: 20191167639  
Fecha: 8/29/2019  
Interesado: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S.  
Fabricante: Laboratorios Recalcine S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida. Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- Adjuntar resultados de la evaluación de los parámetros: Selectividad/Especificidad, Límite de cuantificación, Efecto del filtro y Estabilidad (de la solución) en la validación *In vitro*, allegar 20% de los

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación de cada parámetro.
- Adjuntar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de los resultados de la evaluación de los parámetros Linealidad/rango, Exactitud, Precisión del método y Repetibilidad,
  - Adjuntar copia de los certificados de análisis de los medicamentos test (Lenalidomida 10mg, lote 19AT011) y medicamento de referencia/biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105), Aclarar cuál es el tamaño del lote test evaluado: Lenalidomida 10mg, lote 19AT011.
  - Aclarar cuál es el valor de pH del medio de concentración 0.01N de HCl donde se realizó el ensayo de disolución y allegar los datos de cada una de las mediciones de los porcentajes disueltos en los tiempos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos de la disolución del biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105) utilizados en la comparación de perfiles del estudio de bioexención presentado con ese medio.
  - Allegar los ensayos de bioexención del medicamento test Lenalidomida 10mg (lote 19AT011) a los pH's de 4,5 (buffer acetato) y 6,8 (buffer acetato) con todos los 12 datos de cada una de las mediciones realizadas de los porcentajes disueltos en los puntos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos e incluir perfiles gráficos comparativos. Adjuntar 20% de los cromatogramas completos de los resultados obtenidos en dichas evaluaciones, incluyendo los resultados del medicamento de referencia utilizado en la comparación.
  - Aclarar cuál es la descripción, marca, modelo y serie del disolutor utilizado en el estudio de bioexención. Allegar el último certificado de mantenimiento o calibración realizado a este equipo.

### 3.1.7.31 LLENALIDOMIDA 5 mg

Expediente: 20168765  
Radicado: 20191167672  
Fecha: 8/29/2019  
Interesado: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LA FRANCOL S.A.S.  
Fabricante: Laboratorios Recalcine S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Lenalidomida.

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- Adjuntar resultados de la evaluación de los parámetros: Selectividad/Especificidad, Límite de cuantificación, Efecto del filtro y Estabilidad (de la solución) en la validación *In vitro*, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones y los criterios de aceptación de cada parámetro.
- Adjuntar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de los resultados de la evaluación de los parámetros Linealidad/rango, Exactitud, Precisión del método y Repetibilidad,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adjuntar copia de los certificados de análisis de los medicamentos test (Lenalidomida 5mg, lote 17AT120) y medicamento de referencia/biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105), Aclarar cuál es el tamaño del lote test evaluado: Lenalidomida 5mg, lote 17AT125.
- Aclarar cuál es el valor de pH del medio de concentración 0.01N de HCl donde se realizó el ensayo de disolución y allegar los datos de cada una de las mediciones de los porcentajes disueltos en los tiempos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos de la disolución del biolote (Lenalidomida 25mg, lote 17AT105) utilizados en la comparación de perfiles del estudio de bioexención presentado con ese medio.
- Allegar los ensayos de bioexención del medicamento test Lenalidomida 5mg (lote 17AT120) a los pH's de 4,5 (buffer acetato) y 6,8 (buffer acetato) con todos los 12 datos de cada una de las mediciones realizadas de los porcentajes disueltos en los puntos 10, 15, 20, 30 y 45 minutos e incluir perfiles gráficos comparativos. Adjuntar 20% de los cromatogramas completos de los resultados obtenidos en dichas evaluaciones, incluyendo los resultados del medicamento de referencia utilizado en la comparación.
- Aclarar cuál es la descripción, marca, modelo y serie del disolutor utilizado en el estudio de bioexención. Allegar el último certificado de mantenimiento o calibración realizado a este equipo.

### 3.1.7.32 QUETIAPINA XR 200 mg

Expediente: 20168030  
Radicado: 20191156586  
Fecha: 8/14/2019  
Interesado: PROCAPS S.A.  
Fabricante: PROCAPS S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de quetiapina.  
Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. Aclarar el tamaño del Lote del producto de estudio empleado en los estudios in vivo e in vitro, dado que no se especifica esta información en el certificado de análisis del producto test.
2. Allegar el certificado de análisis del producto test completo, dado que no se indica: el porcentaje de principio activo obtenido en la prueba de valoración del principio activo, el método analítico empleado para las diferentes pruebas realizadas y las firmas de aprobación; que garanticen que el documento corresponde a un certificado de calidad de un producto farmacéutico.
3. Allegar el certificado de análisis del producto de referencia completo, dado que no se indica: el método analítico empleado para las diferentes pruebas y las firmas de aprobación; que garanticen que el documento corresponde a un certificado de calidad de un producto farmacéutico. Recuerde que la diferencia máxima permitida para la potencia entre los productos test y de referencia no debe ser mayor al 5%.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Allegar el protocolo del estudio in vivo con las respectivas firmas de aprobación por parte de investigador y patrocinador
5. Justificar la experiencia del investigador principal en investigación y coordinación de estudios clínicos.
6. Allegar resultado de los exámenes de laboratorio pre y post estudio de los sujetos que participan en el estudio.
7. Aclarar por qué el embarazo informado por la participante 19 antes del comienzo del periodo II, fue tratado como un evento adverso. Adicionalmente, describir los mecanismos de prevención y protección de embarazo, y cómo el patrocinador y el investigador aseguraron el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios. Allegar las acciones correctivas tomadas frente a este evento.
8. Justificar la especificidad y sensibilidad de la prueba de embarazo realizada a la participante 19 antes de empezar el estudio y allegar los soportes de las capacitaciones previas al estudio, realizadas a las participantes en cuanto a la advertencia de los riesgos potenciales para el feto si llega a quedar embarazada. Lo anterior teniendo en cuenta que un sujeto informa estar embarazada vía telefónica antes del inicio del periodo 2; tener en cuenta que de acuerdo con el numeral 7.2.4 de la resolución 1124 de 2016, el riesgo potencial de las mujeres debe ser considerado en forma individual y, si es necesario, deben ser advertidas de los posibles peligros para el feto si queda embarazada. Adicionalmente, los investigadores deben asegurarse de que las voluntarias no están embarazadas o que no puedan quedar embarazadas durante el estudio.
9. Allegar los reportes realizados al comité de ética en investigación y los informes de seguimiento enviados a la agencia sanitaria donde se desarrolló el estudio y las respectivas respuestas de dichas entidades. Adicionalmente, allegar los soportes de las capacitaciones a los voluntarios, previo al estudio.
10. Justificar porque no se indica en los Cromatogramas de los sujetos, el periodo del estudio o tiempo de muestreo.
11. Justificar por qué el estudio in vitro se desarrolló con Lote de producto de prueba diferente al Lote empleado en el estudio in vivo, de acuerdo con lo establecido en los folios 3497 y 4900.
12. Aclarar porque se realizaron los perfiles de disolución a 200 rpm como velocidad de agitación y 1000 mL como volumen de medio; teniendo en cuenta que en guías internacionales se propone realizar los perfiles de disolución en 12 unidades para producto test y de referencia empleando aparato I USP a 100 rpm y/o aparato II a 50 rpm en al menos tres medios de disolución (buffer de pH 1.2, 4.5 y 6.8).
13. Allegar las validaciones analíticas correspondientes al estudio in vitro realizado. Lo anterior con el fin de garantizar la validez de los resultados obtenidos.
14. Allegar los valores de f1 y f2 para cada punto de muestreo de los perfiles de disolución realizados a cada pH.
15. Allegar las secuencias de las respectivas corridas cromatográficas correspondientes a los perfiles de disolución realizados para cada pH.
16. El estudio in vitro allegado no corresponde a una correlación in vivo in vitro.

### 3.1.7.33 KAPTIN® 300

Expediente: 19915484  
Radicado: 20191158969  
Fecha: 8/16/2019  
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A.  
Fabricante: LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Gabapentina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioexención del producto de de la referencia.

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

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) Código: ASS-RSA-FM079 con las firmas de aprobación respectivas.**
2. **Aclarar si el concepto emitido en el acta 4 de 2003 está relacionado al trámite en curso. Lo anterior dado que en el Formato de presentación de información indica que este acta tiene conceptos emitidos por la sala relacionados con el trámite en curso.**
3. **Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto con el que realizó el estudio. Así mismo allegar certificado de BPM del Fabricante del producto con el que realizó el estudio.**
4. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se estará presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**
5. **Justificar por qué el tamaño del lote evaluado: DDW17PILO2R (4500 unidades) no es equivalente al tamaño del lote industrial establecido para el producto (400000 unidades) según consta en expediente que reposa en Invima, toda vez que el producto corresponde a una renovación y se esperaría que el tamaño del lote del producto utilizado en los estudios in vitro correspondiera a un lote escala industrial. Tener en cuenta que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
6. **Allegar certificado de estándar empleado en los perfiles de disolución. En el folio 044, por ejemplo; reportan que se empleó estándar de Gabapentina, Lote: R056D0, sin embargo no se evidenció el certificado en mención.**
7. **Verificar los cálculos de f2 para cada pH de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016; adicionalmente allegar los resultados de los perfiles en formato Excel.**
8. **Justificar por qué no se realizaron inyecciones por duplicado en el cromatógrafo para cada unidad (tableta) que se somete al ensayo de disolución en los perfiles de disolución.**
9. **Justificar por qué se realiza la inyección de un solo peso de estándar para la cuantificación del porcentaje de principio activo en Los perfiles de disolución. Lo anterior teniendo en cuenta que la confiabilidad de los datos calculados se garantiza con inyección de un segundo estándar para poder evaluar el % de error y por lo tanto concluir que los estándares son aptos para el debido procesamiento de los datos.**
10. **Allegar el certificado del estándar primario empleado en la valoración del estándar secundario con numero de Lote: LRAA5714, el cual fue utilizado en las validaciones de las metodologías analíticas de los perfiles de disolución.**
11. **Justificar por qué en las validaciones de las metodologías analíticas no se evaluó el parámetro de precisión del sistema a una concentración de 0,33 mg/mL.**
12. **Allegar los cromatogramas originales de la validación y de los perfiles de disolución, con información que permita la trazabilidad. Los cromatogramas allegados no tienen fecha de adquisición, numero de vial, volumen de inyección, método, secuencia, data.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.34 CICLOSPORINA 25 mg Cápsula blanda

Expediente: 20160522  
Radicado: 20191055429  
Intención: 2019002105  
Fecha: 3/26/2019  
Interesado: SCANDINAVIA PHARMA LTDA  
Fabricante: EMS S/A

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de ciclosporina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.35 GLIFORMIN 1000 TABLETAS CUBIERTAS

Expediente: 19988017  
Radicado: 20181140441  
Fecha: 7/13/2019  
Interesado: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.  
Fabricante: LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene mezcla metformina compresion directa la cual contiene metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.36 PREGABALINA 300 mg

Expediente: 20036548  
Radicado: 20191048243 / 20191171809  
Fecha: 4/9/2019  
Interesado: Tecnoquímicas S.A.  
Fabricante: Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009290 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.38, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.37 IMATERO

Expediente: 20064440  
Radicado: 20191184783  
Fecha: 9/20/2019  
Interesado: SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.  
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene Imatinib Mesilato Forma Beta equivalente a Imatinib 400 mg  
Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.38 CAPECITABINA 500 mg TABLETAS

Expediente: 20067760  
Radicado: 20191191151  
Fecha: 9/30/2019  
Interesado: NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.  
Fabricante: HETERO LABS LIMITED UNIT VI

Composición: Cada tableta con cubierta entérica con película contiene Capecitabina 500 mg.  
Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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



### 3.1.7.39 KOPODEX® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015565  
Radicado: 20191192126  
Fecha: 10/1/2019  
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.  
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada Tableta recubierta contiene Levetiracetam 500 mg  
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

### 3.1.7.40 KOPODEX 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015567  
Radicado: 20191192136  
Fecha: 10/1/2019  
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.  
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Levetiracetam 1000 mg  
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

### 3.1.7.41 LENALIDOMIDA 25 mg

Expediente: 20170561  
Radicado: 20191194107  
Fecha: 10/3/2019  
Interesado: PROCAPS S.A.  
Fabricante: LOTUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene Lenalidomida 25 mg. Forma farmacéutica:  
Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.



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

**3.1.7.42 KAPTIN® 600 mg TABLETAS  
KAPTIN® 800 mg TABLETAS**

Expediente: 19942433 / 19942434  
Radicado: 20181250448 / 20191139857 / 20181268278  
Fecha: 7/23/2019  
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A.  
Fabricante: LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene Gabapentina 600 mg  
Cada tableta contiene Gabapentina 800 mg  
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005903 emitido mediante Acta No. 7 de 2019 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia por cambio de excipientes para el producto de la referencia.

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

**3.1.7.43 ACETATO DE ABIRATERONA 250 MG TABLETA**

Expediente: 20146583  
Radicado: 20181119679 / 20191090483  
Fecha: 5/15/2019  
Interesado: GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.  
Fabricante: GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición: Cada tableta contiene Acetato de abiraterona 250 mg  
Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002432 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

**3.1.7.44 GABAPENTIN 400 mg  
GABAPENTIN 300 mg**

Expediente: 19948604 / 19942333  
Radicado: 20181252518 / 20191166645  
Fecha: 12/10/2018  
Interesado: LABORATORIOS MK S.A.S.  
Fabricante: TECNOQUIMICAS S.A.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula dura contiene Gabapentina 400 mg  
Cada cápsula dura contiene Gabapentina 300 mg  
Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008773 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la concentración de 400 mg y bioexención para la concentración de 300 mg del producto de la referencia.

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

### 3.1.7.45 REMBRE 100 mg

Expediente: 20115460  
Radicado: 20181234519  
Fecha: 11/15/2018  
Interesado: Biotoscana Farma S.A.  
Fabricante: Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Dasatinib 100 mg  
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20181234519 emitido mediante Acta No. 5 de 2019 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.46 ALGIPROFEN

Expediente : 20158718  
Radicado : 20191029803  
No. intención : 2018001641  
Fecha : 19/02/2019  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Laboratorio S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.



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

**3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**

**3.1.8.1. FENNYN® (FENITOINA SODICA 100mg)**

Expediente : 20043387  
Radicado : 20191184368  
Fecha : 20/09/2019  
Interesado : Quirupos S.A.S  
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta contiene Fenitoína sódica 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Aclarar el código y título del estudio en el sentido de indicar el producto que se someterá a estudio versus el producto de referencia así como aclarar en el diseño del estudio las condiciones en las que se desarrollará el mismo (ayuno ó ayuno y comidas).**
2. **Aclarar la dirección del comité de ética dado que en consentimiento informado (folio 133) aparece: Carrera 13 # 97-25 y en la resolución de aprobación de comités de ética aparece: Carrera 20 B No. 74-46.**
3. **Especificar en el protocolo el tamaño del lote del producto en estudio (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
4. **Allegar certificado de BPM del Laboratorio Fabricante de producto test.**
5. **Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto test que empleará en el estudio de bioequivalencia**
6. **Allegar soporte bibliográfico de estudios de bioequivalencia de Fenitoína tabletas, con resultados de CV intrasujeto de 20% y que hayan sido publicados en revistas indexadas, teniendo en cuenta que en el folio 57 se tomó este valor para el cálculo del tamaño muestral. Así mismo revisar y replantear el tamaño muestral, dado que revisada la información indicada en el folio en mención, respecto al número de sujetos a participar en el estudio, se indica que no es viable calcular el tamaño muestral con un margen de 0.8 – 1.25, dado que la molécula es de estrecho margen terapéutico y de acuerdo con la resolución 1124 de 2016 el margen de aceptación**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- para estos productos debe ser 90,0% - 111,11%. Tenga en cuenta que en algunas situaciones puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra cumpliendo con los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
7. Incluir dentro de los criterios de inclusión, voluntarias con test de embarazo negativo, entendimiento del consentimiento informado y firma del consentimiento informado. Así mismo justificar la inclusión de voluntarios que fumen menos de 10 cigarrillos por día.
  8. Incluir dentro de los criterios de exclusión, voluntarios con problemas gastrointestinales, trastornos compulsivos, depresivos o hepáticos, antecedentes cirugía gástrica, test para hepatitis C.
  9. Incluir C<sub>min</sub> (C<sub>tau</sub>) dentro de los parámetros farmacocinéticos a evaluar en el estudio de Bioequivalencia.
  10. Aclarar cuál es/son el/los analito (s) a medir y el método de cuantificación, en el sentido de indicar si corresponde a HPLC MS/MS. Adicionalmente, debe indicar el estándar interno que empleará en el estudio, teniendo en cuenta que el procedimiento allegado, validación de métodos bioanalítico ECF-002.03 versión 4 establece en el numeral 5.2 que todos los métodos bioanalíticos validados y biomuestras procesadas en Delivery Technologies Laboratory, deben tener adición del estándar interno.
  11. El solicitante debe aclarar cómo realizará la exactitud y precisión intra e inter ensayo para la validación del método bioanalítico, teniendo en cuenta que en el procedimiento de validación de métodos bioanalíticos (folio 202), se indica que este parámetro se realiza con 3 concentraciones diferentes; sin embargo se debe tener en cuenta que de acuerdo con la guía de métodos bioanalíticos de la EMA, este parámetro se realiza con mínimo 4 niveles de concentraciones que cubran todo el rango de la curva de calibración (LLOQ, tres veces el LLOQ (Low QC), alrededor del 30 – 50% del rango de la curva de calibración, (medium QC), y al menos al 75% del rango superior de la curva de calibración (high QC).
  12. Aclarar cómo se evaluará el efecto matriz en la validación de la metodología bioanalítica. Tenga en cuenta los criterios establecidos en la guía de métodos bioanalíticos de la EMA.
  13. Indicar tiempo máximo que estarán almacenadas las muestras
  14. Allegar la póliza de seguros para el cubrimiento de los voluntarios en el estudio.

### 3.1.8.2. METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Expediente : 20172777  
Radicado : 20191226746  
Fecha : 18/11/2019  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Metformina Clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.



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

### 3.1.9 Modificación de dosificación

#### 3.1.9.1. ELTROXIN® TABLETAS 50 MCG

Expediente : 33370  
Radicado : 20191035837 / 20191171634  
Fecha : 04/09/2019  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de Levotiroxina Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Deficiencias tiroideas

Contraindicaciones:  
Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o hipertensión, en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006139, de acuerdo a lo evaluado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora sobre el inserto/IPP Versión 14, fecha de revisión 02/2019, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 15
- Información para Prescribir Versión 15

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología General

Si la dosis de la Levotiroxina se aumenta muy rápido, pueden aparecer los síntomas tales como la diarrea, el nerviosismo, el pulso rápido, el insomnio, los temblores y, en ocasiones, el dolor de angina cuando existe isquemia miocárdica latente, y la dosis debe reducirse o retenerse durante uno o dos días, luego debe reiniciarse a un nivel más bajo. Un ECG previo a la terapia es valioso, ya que los cambios inducidos por el hipotiroidismo pueden confundirse con la evidencia del ECG de la isquemia.

Debido a la falta de datos, no es apropiado aplastar las tabletas de levotiroxina y las tabletas de levotiroxina sin una ranura lineal no deben cortarse a la mitad.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas de levotiroxina se deben tomar preferentemente con el estómago vacío.

#### Dosis perdida

Si se olvida una dosis diaria programada, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, a menos de que sea casi la hora de la próxima dosis del paciente. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

#### Interacciones

En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse de estos por al menos por 4 horas.

#### Poblaciones

##### Adultos

Se inicia con dosis de 50 a 100 microgramos diarios, y después se ajustan por 50 microgramos en intervalos de 4 a 6 semanas hasta lograr la eutiroiditis clínica y bioquímica. Esto puede requerir dosis de 100 a 200 microgramos diarios.

Con pacientes de edad superior a los 50 años, no es aconsejable exceder los 50 microgramos por día cuando se inicia el tratamiento. Cuando hay una enfermedad cardíaca, es más idónea la dosis de 50 microgramos en días alternos. En esta condición, la dosis diaria puede aumentarse por 50 microgramos en los días alternos, en intervalos de aproximadamente 4 semanas.

##### Niños

En el hipotiroidismo congénito y el mixedema juvenil, se debe administrar la dosis más alta consistente con la ausencia de efectos tóxicos. La dosis se guía por la respuesta clínica, la valoración del crecimiento y las pruebas de función tiroidea apropiadas – los indicadores más útiles son la frecuencia cardíaca clínicamente normal y la ausencia de diarrea o estreñimiento. Los niveles de tirotrófina pueden permanecer elevados durante el primer año de vida en niños con hipotiroidismo neonatal debido al restablecimiento del eje hipotalámico - pituitaria.

Para los infantes con hipotiroidismo congénito, una dosis inicial adecuada es de 50 microgramos de levotiroxina sódica en días alternos, con incrementos de 50 microgramos en días alternos a intervalos de cada 2 a 4 semanas hasta que se logre la respuesta óptima. El mismo esquema de dosificación se aplica al mixedema juvenil, excepto que la dosis inicial para niños mayores de un año puede ser de 2.5 a 5 microgramos/ kg/ día. La dosis diaria equivalente calculada debe redondearse a los 25 microgramos más cercanos para determinar la dosis prescrita real.

#### Nuevas contraindicaciones

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en la tableta

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Nuevas precauciones o advertencias

La absorción de levotiroxina disminuye en pacientes con síndromes de malabsorción. Se aconseja tratar la condición de malabsorción para garantizar el tratamiento efectivo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas: A partir de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de levotiroxina, no se espera que el tratamiento con levotiroxina interfiera con la capacidad para conducir u operar maquinaria.

## Nuevas reacciones adversas

## Reacciones Adversas

La clasificación de la frecuencia de estas reacciones adversas no se conoce debido a la falta de los datos de los ensayos clínicos robustos para determinar con precisión las estimaciones de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos cardíacos	No conocida	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos endocrinos	No conocida	Hipertiroidismo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	No conocida	Fatiga, intolerancia a la temperatura, pirexia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, reacciones anafiláticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del apetito, pérdida anormal de peso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Espasmos musculares, debilidad muscular. Una dosis excesiva puede dar como resultado una fusión prematura de la epífisis en niños con estatura adulta comprometida. Una dosis excesiva puede dar como resultado craneosinostosis en los bebés
Investigaciones	No conocida	Disminución de la densidad ósea
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Dolor de cabeza, temblor, convulsiones. Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Ansiedad, afectación de la labilidad, nerviosismo, agitación, insomnio, inquietud
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	No conocida	Menstruación irregular, infertilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido	No conocida	Hiperhidrosis, alopecia

Acta No. 02 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutáneo		
Trastornos vasculares	No conocida	Rubor

Nuevas interacciones

Interacciones entre fármacos

Muchas drogas afectan la farmacocinética y el metabolismo de la hormona tiroides (por ejemplo, absorción, síntesis, secreción, catabolismo, enlace a las proteínas y respuesta del tejido objetivo) y pueden alterar la respuesta terapéutica a la levotiroxina. En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse por lo menos por 4 horas.

Dentro de los fármacos para perder peso: Orlistat puede disminuir la absorción de la levotiroxina, lo que puede ocasionar hipotiroidismo. Para evitar esto, el orlistat y la levotiroxina se deben administrar al menos con 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea.

Informe a su médico si está tomando fármacos para perder peso, como Orlistat. Además, las hormonas de la tiroides y el estado de la tiroides tienen efectos variados sobre la farmacocinética y las acciones de otras drogas.

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de los requisitos de dosificación de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo. En la Tabla 1 aparece un listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides.

El listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides que muestra la Tabla 1 puede no ser global, debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje de la tiroides o al descubrimiento de interacciones previamente desconocidas.

El médico tratante debe ser consciente de este hecho y debe consultar fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, empaques inserto de drogas recién aprobadas, literatura médica) para obtener información adicional, si se sospecha que hay una interacción droga-droga con la levotiroxina.

Tabla 1:  
Interacciones entre la droga y el eje tiroideo.



Druga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden reducir la secreción de la TSH (la reducción no es sostenida, por consiguiente no ocurre hipotiroidismo)	
Dopamina Agonistas de la dopamina Glucocorticoides Octreotide	El uso de estos agentes puede resultar en una reducción transitoria de la secreción de la TSH, al ser administrados a las siguientes dosis: dopamina ( $\geq 1$ microgramo/Kg/min); glucocorticoides (hidrocortisona $\geq 100$ mg/día o su equivalente), octreotide ( $> 100$ microgramo /día )
Drogas que alteran la secreción de la hormona de la tiroides	
Drogas que pueden reducir la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas: • Metimazol • Propiltiouracilo (PTU) • Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida	La terapia a largo plazo con litio puede resultar en bocio hasta en el 50% de pacientes y en hipotiroidismo subclínico o evidente hasta en el 20% de los pacientes. Los fetos, neonatos, ancianos y pacientes eutiroideos con enfermedad de la tiroides subyacente (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave, tratados previamente con radioyodo o con cirugía) están entre estos individuos que son especialmente susceptibles al hipotiroidismo inducido por yodo. Los agentes colestigrafcos orales y la amiodarona son lentamente excretados, produciendo hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados, administrados parenteralmente. La terapia a largo plazo con aminoglutetimida puede reducir minimamente los niveles de la T4 y T3 e incrementar el nivel de la TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de pacientes.
Druga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden aumentar la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipertiroidismo	
Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El yodo y las drogas que contienen cantidades farmacológicas de yodo, pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con la enfermedad de Grave, tratada previamente con drogas anti-tiroides o en pacientes eutiroideos con autonomía de la tiroides (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma por hiper- funcionamiento de la tiroides). El hipertiroidismo puede desarrollarse en varias semanas y puede persistir por varios meses después de discontinuar la terapia. La amiodarona puede inducir hipertiroidismo causando tiroiditis.
Drogas que pueden disminuir la absorción de la T <sub>4</sub> que puede resultar en hipotiroidismo	
Antiácidos: • Hidróxidos de aluminio y magnesio • Simeticona Secuestrantes del ácido biliar: • Colestiramina • Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico: • Kayexalate Sulfato ferroso Orlistat Sucralfato	El uso simultáneo puede reducir la eficacia de la levotiroxina por enlace y retraso o prevención de la absorción, resultando potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la levotiroxina y el sulfato ferroso forma probablemente un complejo férrico-tiroxina. Administrar la levotiroxina al menos 4 horas aparte de estos agentes. Los pacientes tratados simultáneamente con orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados por cambios en la función tiroidea.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Drogas que pueden alterar el transporte de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> en suero, aunque la concentración de FT <sub>4</sub> permanece normal y por lo tanto el paciente permanece eutiroides	
Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden incrementar la concentración de la TBG en suero	Drogas que pueden disminuir la concentración de la TBG en suero
Clofibrato	Andrógenos y esteroides anabólicos
Anticonceptivos orales que contienen estrógeno	Asparaginasa
Estrógenos (orales)	Glucocorticoides
Heroína o metadona 5-fluorouracilo	Ácido nicotínico de liberación lenta
Mitotano	
Tamoxifeno	
Drogas que pueden causar desplazamiento del sitio de enlace a las proteínas	
Furosemida (> 80 mg IV) Heparina Hidantoínas Drogas anti-inflamatorias no esteroides: • Fenamatos • Fenilbutazona Salicilatos (> 2g/día)	La administración de estos agentes con la levotiroxina resulta en un incremento transitorio inicial en la FT <sub>4</sub> . La administración continuada resulta en una reducción en las concentraciones de T <sub>4</sub> en suero y de la FT <sub>4</sub> normal y TSH en suero y por consiguiente los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben el enlace de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> a la TBG y transtiretina. Un incremento inicial de la FT <sub>4</sub> en suero es seguido por un retorno a niveles normales de la FT <sub>4</sub> con concentraciones terapéuticas del salicilato en suero sostenidas, aunque pueden disminuir los niveles de la T <sub>4</sub> total tanto como un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub>	
Drogas que pueden incrementar el metabolismo hepático que puede resultar en hipotiroidismo	
Droga o clase de droga	Efecto
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampin	La estimulación de la actividad de la enzima microsomal hepática que metaboliza la droga puede causar degradación hepática incrementada de la levotiroxina, resultando en requerimientos crecientes de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen el enlace de la levotiroxina a las proteínas del suero y el nivel de la T <sub>4</sub> total y libre puede reducirse en 20% a 40%, pero la mayoría de pacientes tienen niveles normales de TSH en suero y son clínicamente eutiroides
Drogas que pueden disminuir la actividad de la T <sub>4</sub> 5'-deyodinas	
Amiodarona Antagonistas beta-adrenérgicos, por ejemplo: Propanolol >160mg/día.  Glucocorticoides, por ejemplo: Dexametasona 4mg/día.  Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores de enzimas disminuye la conversión periférica de la T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub> llevando a niveles reducidos de la T <sub>3</sub> . No obstante, los niveles de T <sub>4</sub> en suero son usualmente normales pero ocasionalmente pueden aumentar levemente. En los pacientes tratados con grandes dosis de propanolol (> 160 mg/día), los niveles de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> cambian levemente, los niveles de la TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Debe observarse que las acciones de los antagonistas beta-adrenérgicos particulares pueden deteriorarse cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones de T <sub>3</sub> en suero al 30%, con cambio mínimo en los niveles de T <sub>4</sub> en suero. No obstante, la terapia a largo plazo con glucocorticoide puede resultar en niveles levemente disminuidos de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> debido a la reducida producción de la TBG (ver arriba).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Miscelaneos	
Anticoagulantes (orales): <ul style="list-style-type: none"><li>• Derivados de la cumarina</li><li>• Derivados de la indandiona</li></ul>	Las hormonas de la tiroides parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, aumentando por consiguiente la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. El uso simultáneo de estos agentes deteriora los incrementos compensatorios en la síntesis del factor de coagulación. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman levotiroxina y anticoagulantes orales, ajustando como corresponde la dosis de la terapia anticoagulante.
Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina)</li><li>• Tetracíclicos (por ejemplo Maprotilina)</li><li>• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) por sus siglas en inglés), por ejemplo: Sertralina</li></ul>	El uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos y levotiroxina, puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambas drogas, debido posiblemente a una incrementada sensibilidad del receptor a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir incremento del riesgo de arritmias cardíacas y estimulación del SNC; puede acelerarse la aparición de acción de los tricíclicos. La administración de sertralina en pacientes estabilizados con levotiroxina puede resultar en requerimientos incrementados de levotiroxina
Agentes antidiabéticos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Biguanidas</li><li>• Meglitinidas</li><li>• Sulfonilureas</li><li>• Tiazolidinedionas</li><li>• Insulina</li></ul>	La adición de la levotiroxina a la terapia antidiabética o a la terapia con insulina, puede resultar en requerimientos incrementados del agente antidiabético o de insulina. Se recomienda un monitoreo cuidadoso del control diabético, especialmente cuando la terapia tiroidea se inicia, cambia o se discontinúa.
Glucósidos cardiacos	Los niveles de los glucósidos digitales en suero pueden ser reducidos en el hipertiroidismo o cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. Puede reducirse el efecto terapéutico de los glucósidos digitales.



Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
Citoquinas: • Interferón alfa • Interleuquina-2	La terapia con el interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en 20% de pacientes y algunos tienen hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo transitorio o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento están en riesgo más alto por disfunción tiroidea durante el tratamiento. La interleuquina-2 se ha asociado con tiroiditis transitoria indolora en el 20% de pacientes. Se ha reportado que el interferón-beta y el interferón-gamma causan disfunción de la tiroides.
Hormonas del crecimiento: • Somatrem • Somatropina	El uso excesivo de hormonas de la tiroides con hormonas del crecimiento puede acelerar el cierre de la epifisis. No obstante, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento a la hormona del crecimiento.
Ketamina	El uso simultáneo puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda administración cautelosa a pacientes que reciben terapia con hormona de la tiroides
Broncodilatadores metilxantina, por ejemplo: • Teofilina	Puede ocurrir una depuración reducida de la teofilina en pacientes hipotiroideos; la eliminación retorna a la normalidad al lograr el estado eutiroideo.
Agentes radiográficos	Las hormonas de la tiroides pueden reducir la captación del <sup>123</sup> I, <sup>131</sup> I y <sup>99m</sup> Tc.
Simpaticomiméticos	El uso concomitante puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de la hormona de la tiroides. Las hormonas de la tiroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria, al administrar los agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.
Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
Hidrato de cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6-Mercaptopurina Nitroprusiato Para-aminosalicilato de sodio Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tipo tiazida	Estos agentes se han asociado con alteraciones en el nivel de la hormona de la tiroides y/o del nivel de la TSH por varios mecanismos

**Anticoagulantes orales:**

La levotiroxina incrementa la respuesta a la terapia oral con anticoagulantes. Por consiguiente, una reducción en la dosis del anticoagulante puede ser garantizada con corrección del estado hipotiroideo o cuando se incrementa la dosis de la levotiroxina. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cercanamente para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosificación.

**- Glucósidos digitales:**

Los efectos terapéuticos de los glucósidos digitales pueden reducirse con la levotiroxina de sodio. Los niveles del glucósido digital en suero pueden disminuir cuando un paciente



hipotiroideo se convierte en un paciente eutiroideo, necesitando un aumento en la dosis de los glucósidos digitales.

- Interacciones droga-alimento:

El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la levotiroxina, requiriendo por consiguiente ajustes en la dosificación. La harina de soja (fórmula infantil), harina de semilla de algodón, nueces de nogal, calcio y jugo de naranja fortificado con calcio y la fibra dietética, pueden ligarse y reducir la absorción de la levotiroxina de sodio desde el tracto gastrointestinal.

- Interacciones droga-pruebas de laboratorio:

Al interpretar los valores de la T3 y T4 deben considerarse los cambios en la concentración de la TBG, lo cual requiere medición y evaluación de la hormona no ligada (libre) y/o la determinación del índice de la T4 libre (FT4I). El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y la porfiria intermitente aguda, aumentan las concentraciones de la TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de la TBG en la nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad severa del hígado, acromegalia y después de la terapia con andrógeno o corticosteroide. Se han descrito hipertiroxina o hipotiroxina vinculadas a globulinemias, con la incidencia de deficiencia de la TBG aproximadamente 1 en 9000.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 15**
- **Información para Prescribir Versión 15**

## Posología y método de administración

### Posología General

Si la dosis de la Levotiroxina se aumenta muy rápido, pueden aparecer los síntomas tales como la diarrea, el nerviosismo, el pulso rápido, el insomnio, los temblores y, en ocasiones, el dolor de angina cuando existe isquemia miocárdica latente, y la dosis debe reducirse o retenerse durante uno o dos días, luego debe reiniciarse a un nivel más bajo. Un ECG previo a la terapia es valioso, ya que los cambios inducidos por el hipotiroidismo pueden confundirse con la evidencia del ECG de la isquemia.

Debido a la falta de datos, no es apropiado aplastar las tabletas de levotiroxina y las tabletas de levotiroxina sin una ranura lineal no deben cortarse a la mitad.

Las tabletas de levotiroxina se deben tomar preferentemente con el estómago vacío.

### Dosis perdida

Si se olvida una dosis diaria programada, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, a menos de que sea casi la hora de la próxima dosis del paciente. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Interacciones

En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse de estos por al menos por 4 horas.

## Poblaciones

### Adultos

Se inicia con dosis de 50 a 100 microgramos diarios, y después se ajustan por 50 microgramos en intervalos de 4 a 6 semanas hasta lograr la eutiroiditis clínica y bioquímica. Esto puede requerir dosis de 100 a 200 microgramos diarios.

Con pacientes de edad superior a los 50 años, no es aconsejable exceder los 50 microgramos por día cuando se inicia el tratamiento. Cuando hay una enfermedad cardíaca, es más idónea la dosis de 50 microgramos en días alternos. En esta condición, la dosis diaria puede aumentarse por 50 microgramos en los días alternos, en intervalos de aproximadamente 4 semanas.

### Niños

En el hipotiroidismo congénito y el mixedema juvenil, se debe administrar la dosis más alta consistente con la ausencia de efectos tóxicos. La dosis se guía por la respuesta clínica, la valoración del crecimiento y las pruebas de función tiroidea apropiadas – los indicadores más útiles son la frecuencia cardíaca clínicamente normal y la ausencia de diarrea o estreñimiento. Los niveles de tirotrófina pueden permanecer elevados durante el primer año de vida en niños con hipotiroidismo neonatal debido al restablecimiento del eje hipotalámico - pituitaria.

Para los infantes con hipotiroidismo congénito, una dosis inicial adecuada es de 50 microgramos de levotiroxina sódica en días alternos, con incrementos de 50 microgramos en días alternos a intervalos de cada 2 a 4 semanas hasta que se logre la respuesta óptima. El mismo esquema de dosificación se aplica al mixedema juvenil, excepto que la dosis inicial para niños mayores de un año puede ser de 2.5 a 5 microgramos/ kg/ día. La dosis diaria equivalente calculada debe redondearse a los 25 microgramos más cercanos para determinar la dosis prescrita real.

## Nuevas contraindicaciones

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en la tableta

## Nuevas precauciones o advertencias

La absorción de levotiroxina disminuye en pacientes con síndromes de malabsorción. Se aconseja tratar la condición de malabsorción para garantizar el tratamiento efectivo.



**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:** A partir de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de levotiroxina, no se espera que el tratamiento con levotiroxina interfiera con la capacidad para conducir u operar maquinaria.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones Adversas

La clasificación de la frecuencia de estas reacciones adversas no se conoce debido a la falta de los datos de los ensayos clínicos robustos para determinar con precisión las estimaciones de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos cardíacos	No conocida	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos endocrinos	No conocida	Hipertiroidismo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	No conocida	Fatiga, intolerancia a la temperatura, pirexia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, reacciones anafiláticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del apetito, pérdida anormal de peso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Espasmos musculares, debilidad muscular. Una dosis excesiva puede dar como resultado una fusión prematura de la epífisis en niños con estatura adulta comprometida. Una dosis excesiva puede dar como resultado craneosinostosis en los bebés
Investigaciones	No conocida	Disminución de la densidad ósea
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Dolor de cabeza, temblor, convulsiones. Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Ansiedad, afectación de la labilidad, nerviosismo, agitación, insomnio, inquietud
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	No conocida	Menstruación irregular, infertilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Hiperhidrosis, alopecia
Trastornos vasculares	No conocida	Rubor



## Nuevas interacciones

### Interacciones entre fármacos

Muchas drogas afectan la farmacocinética y el metabolismo de la hormona tiroides (por ejemplo, absorción, síntesis, secreción, catabolismo, enlace a las proteínas y respuesta del tejido objetivo) y pueden alterar la respuesta terapéutica a la levotiroxina. En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse por lo menos por 4 horas.

Dentro de los fármacos para perder peso: Orlistat puede disminuir la absorción de la levotiroxina, lo que puede ocasionar hipotiroidismo. Para evitar esto, el orlistat y la levotiroxina se deben administrar al menos con 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea.

Informe a su médico si está tomando fármacos para perder peso, como Orlistat. Además, las hormonas de la tiroides y el estado de la tiroides tienen efectos variados sobre la farmacocinética y las acciones de otras drogas.

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de los requisitos de dosificación de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo. En la Tabla 1 aparece un listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides.

El listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides que muestra la Tabla 1 puede no ser global, debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje de la tiroides o al descubrimiento de interacciones previamente desconocidas.

El médico tratante debe ser consciente de este hecho y debe consultar fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, empaques inserto de drogas recién aprobadas, literatura médica) para obtener información adicional, si se sospecha que hay una interacción droga-droga con la levotiroxina.

**Tabla 1:**  
**Interacciones entre la droga y el eje tiroideo.**



Druga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden reducir la secreción de la TSH (la reducción no es sostenida, por consiguiente no ocurre hipotiroidismo)	
Dopamina Agonistas de la dopamina Glucocorticoides Octreotide	El uso de estos agentes puede resultar en una reducción transitoria de la secreción de la TSH, al ser administrados a las siguientes dosis: dopamina ( $\geq 1$ microgramo/Kg/min); glucocorticoides (hidrocortisona $\geq 100$ mg/día o su equivalente), octreotide ( $> 100$ microgramo /día )
Drogas que alteran la secreción de la hormona de la tiroides	
Drogas que pueden reducir la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas: • Metimazol • Propiltiouracilo (PTU) • Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida	La terapia a largo plazo con litio puede resultar en bocio hasta en el 50% de pacientes y en hipotiroidismo subclínico o evidente hasta en el 20% de los pacientes. Los fetos, neonatos, ancianos y pacientes eutiroideos con enfermedad de la tiroides subyacente (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave, tratados previamente con radioyodo o con cirugía) están entre estos individuos que son especialmente susceptibles al hipotiroidismo inducido por yodo. Los agentes colestigrafcos orales y la amiodarona son lentamente excretados, produciendo hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados, administrados parenteralmente. La terapia a largo plazo con aminoglutetimida puede reducir minimamente los niveles de la T4 y T3 e incrementar el nivel de la TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de pacientes.
Druga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden aumentar la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipertiroidismo	
Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El yodo y las drogas que contienen cantidades farmacológicas de yodo, pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con la enfermedad de Grave, tratada previamente con drogas anti-tiroides o en pacientes eutiroideos con autonomía de la tiroides (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma por hiper- funcionamiento de la tiroides). El hipertiroidismo puede desarrollarse en varias semanas y puede persistir por varios meses después de discontinuar la terapia. La amiodarona puede inducir hipertiroidismo causando tiroiditis.
Drogas que pueden disminuir la absorción de la T <sub>4</sub> que puede resultar en hipotiroidismo	
Antiácidos: • Hidróxidos de aluminio y magnesio • Simeticona Secuestrantes del ácido biliar: • Colestiramina • Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico: • Kayexalate Sulfato ferroso Orlistat Sucralfato	El uso simultáneo puede reducir la eficacia de la levotiroxina por enlace y retraso o prevención de la absorción, resultando potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la levotiroxina y el sulfato ferroso forma probablemente un complejo férrico-tiroxina. Administrar la levotiroxina al menos 4 horas aparte de estos agentes. Los pacientes tratados simultáneamente con orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados por cambios en la función tiroidea.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Drogas que pueden alterar el transporte de la $T_4$ y $T_3$ en suero, aunque la concentración de $FT_4$ permanece normal y por lo tanto el paciente permanece eutiroides	
Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden incrementar la concentración de la TBG en suero	Drogas que pueden disminuir la concentración de la TBG en suero
Clofibrato	Andrógenos y esteroides anabólicos
Anticonceptivos orales que contienen estrógeno	Asparaginasa
Estrógenos (orales)	Glucocorticoides
Heroína o metadona 5-fluorouracilo	Ácido nicotínico de liberación lenta
Mitotano	
Tamoxifeno	
Drogas que pueden causar desplazamiento del sitio de enlace a las proteínas	
Furosemida (> 80 mg IV) Heparina Hidantoínas Drogas anti-inflamatorias no esteroides: • Fenamatos • Fenilbutazona Salicilatos (> 2g/día)	La administración de estos agentes con la levotiroxina resulta en un incremento transitorio inicial en la $FT_4$ . La administración continuada resulta en una reducción en las concentraciones de $T_4$ en suero y de la $FT_4$ normal y TSH en suero y por consiguiente los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben el enlace de la $T_4$ y $T_3$ a la TBG y transtiretina. Un incremento inicial de la $FT_4$ en suero es seguido por un retorno a niveles normales de la $FT_4$ con concentraciones terapéuticas del salicilato en suero sostenidas, aunque pueden disminuir los niveles de la $T_4$ total tanto como un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de la $T_4$ y $T_3$	
Drogas que pueden incrementar el metabolismo hepático que puede resultar en hipotiroidismo	
Droga o clase de droga	Efecto
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampin	La estimulación de la actividad de la enzima microsomal hepática que metaboliza la droga puede causar degradación hepática incrementada de la levotiroxina, resultando en requerimientos crecientes de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen el enlace de la levotiroxina a las proteínas del suero y el nivel de la $T_4$ total y libre puede reducirse en 20% a 40%, pero la mayoría de pacientes tienen niveles normales de TSH en suero y son clínicamente eutiroides
Drogas que pueden disminuir la actividad de la $T_4$ 5'-deyodinas	
Amiodarona Antagonistas beta-adrenérgicos, por ejemplo: Propanolol >160mg/día.  Glucocorticoides, por ejemplo: Dexametasona 4mg/día.  Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores de enzimas disminuye la conversión periférica de la $T_4$ a $T_3$ llevando a niveles reducidos de la $T_3$ . No obstante, los niveles de $T_4$ en suero son usualmente normales pero ocasionalmente pueden aumentar levemente. En los pacientes tratados con grandes dosis de propanolol (> 160 mg/día), los niveles de $T_3$ y $T_4$ cambian levemente, los niveles de la TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Debe observarse que las acciones de los antagonistas beta-adrenérgicos particulares pueden deteriorarse cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones de $T_3$ en suero al 30%, con cambio mínimo en los niveles de $T_4$ en suero. No obstante, la terapia a largo plazo con glucocorticoide puede resultar en niveles levemente disminuidos de $T_3$ y $T_4$ debido a la reducida producción de la TBG (ver arriba).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Miscelaneos	
Anticoagulantes (orales): <ul style="list-style-type: none"><li>• Derivados de la cumarina</li><li>• Derivados de la indandiona</li></ul>	Las hormonas de la tiroides parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, aumentando por consiguiente la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. El uso simultáneo de estos agentes deteriora los incrementos compensatorios en la síntesis del factor de coagulación. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman levotiroxina y anticoagulantes orales, ajustando como corresponde la dosis de la terapia anticoagulante.
Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina)</li><li>• Tetracíclicos (por ejemplo Maprotilina)</li><li>• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) por sus siglas en inglés), por ejemplo: Sertralina</li></ul>	El uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos y levotiroxina, puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambas drogas, debido posiblemente a una incrementada sensibilidad del receptor a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir incremento del riesgo de arritmias cardíacas y estimulación del SNC; puede acelerarse la aparición de acción de los tricíclicos. La administración de sertralina en pacientes estabilizados con levotiroxina puede resultar en requerimientos incrementados de levotiroxina
Agentes antidiabéticos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Biguanidas</li><li>• Meglitinidas</li><li>• Sulfonilureas</li><li>• Tiazolidinedionas</li><li>• Insulina</li></ul>	La adición de la levotiroxina a la terapia antidiabética o a la terapia con insulina, puede resultar en requerimientos incrementados del agente antidiabético o de insulina. Se recomienda un monitoreo cuidadoso del control diabético, especialmente cuando la terapia tiroidea se inicia, cambia o se discontinúa.
Glucósidos cardiacos	Los niveles de los glucósidos digitales en suero pueden ser reducidos en el hipertiroidismo o cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. Puede reducirse el efecto terapéutico de los glucósidos digitales.



Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
<p>Citoquinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferón alfa</li> <li>• Interleuquina-2</li> </ul>	<p>La terapia con el interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en 20% de pacientes y algunos tienen hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo transitorio o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento están en riesgo más alto por disfunción tiroidea durante el tratamiento. La interleuquina-2 se ha asociado con tiroiditis transitoria indolora en el 20% de pacientes. Se ha reportado que el interferón-beta y el interferón-gamma causan disfunción de la tiroides.</p>
<p>Hormonas del crecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somatrem</li> <li>• Somatropina</li> </ul>	<p>El uso excesivo de hormonas de la tiroides con hormonas del crecimiento puede acelerar el cierre de la epifisis. No obstante, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento a la hormona del crecimiento.</p>
Ketamina	<p>El uso simultáneo puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda administración cautelosa a pacientes que reciben terapia con hormona de la tiroides</p>
<p>Broncodilatadores metilxantina, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teofilina</li> </ul>	<p>Puede ocurrir una depuración reducida de la teofilina en pacientes hipotiroideos; la eliminación retorna a la normalidad al lograr el estado eutiroideo.</p>
Agentes radiográficos	<p>Las hormonas de la tiroides pueden reducir la captación del <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I y <sup>99m</sup>Tc.</p>
Simpaticomiméticos	<p>El uso concomitante puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de la hormona de la tiroides. Las hormonas de la tiroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria, al administrar los agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.</p>
Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
<p>Hidrato de cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6-Mercaptopurina Nitroprusiato Para-aminosalicilato de sodio Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tipo tiazida</p>	<p>Estos agentes se han asociado con alteraciones en el nivel de la hormona de la tiroides y/o del nivel de la TSH por varios mecanismos</p>

**Anticoagulantes orales:**

La levotiroxina incrementa la respuesta a la terapia oral con anticoagulantes. Por consiguiente, una reducción en la dosis del anticoagulante puede ser garantizada con corrección del estado hipotiroideo o cuando se incrementa la dosis de la levotiroxina. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cercanamente para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosificación.

**- Glucósidos digitales:**

Los efectos terapéuticos de los glucósidos digitales pueden reducirse con la levotiroxina de sodio. Los niveles del glucósido digital en suero pueden disminuir



cuando un paciente hipotiroideo se convierte en un paciente eutiroideo, necesitando un aumento en la dosis de los glucósidos digitales.

**- Interacciones droga-alimento:**

El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la levotiroxina, requiriendo por consiguiente ajustes en la dosificación. La harina de soja (fórmula infantil), harina de semilla de algodón, nueces de nogal, calcio y jugo de naranja fortificado con calcio y la fibra dietética, pueden ligarse y reducir la absorción de la levotiroxina de sodio desde el tracto gastrointestinal.

**- Interacciones droga-pruebas de laboratorio:**

Al interpretar los valores de la T3 y T4 deben considerarse los cambios en la concentración de la TBG, lo cual requiere medición y evaluación de la hormona no ligada (libre) y/o la determinación del índice de la T4 libre (FT4I). El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y la porfiria intermitente aguda, aumentan las concentraciones de la TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de la TBG en la nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad severa del hígado, acromegalia y después de la terapia con andrógeno o corticosteroide. Se han descrito hipertiroxina o hipotiroxina vinculadas a globulinemias, con la incidencia de deficiencia de la TBG aproximadamente 1 en 9000.

**3.1.9.2. ELTROXIN® TABLETAS 100 MCG**

Expediente : 46916  
Radicado : 20191035836 / 20191171631  
Fecha : 04/09/2019  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Deficiencias tiroideas

Contraindicaciones:

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo del miocardio.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en las tabletas.

Precauciones y advertencias: las hormonas de la tiroides, incluyendo el levotiroxina, administrado solo o con otros agentes terapéuticos, no se debe usar para el tratamiento de la obesidad ni para la pérdida de peso. En pacientes eutiroideos las dosis dentro del rango de los requerimientos hormonales diarios son inefectivas para la reducción de peso. Las dosis

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores pueden producir manifestaciones de toxicidad, serias o aún amenazantes de la vida, especialmente cuando se administran con aminas simpaticomiméticas, tal como las que se emplean por sus efectos anoréxicos.

No debe usarse la levotiroxina en el tratamiento de la infertilidad masculina ni femenina, a menos que esta condición esté asociada con el hipotiroidismo.

Agentes tales como los suplementos de hierro y calcio, los antiácidos, el orlistat, entre otros pueden disminuir la absorción de las tabletas de levotiroxina sódica.

- general:

La levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Independiente de la indicación de uso, es necesaria una valoración cuidadosa de la dosificación para evitar las consecuencias de sobre-tratamiento o de sub-tratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el desarrollo y crecimiento, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductiva, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal, y sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Muchas drogas interactúan con la levotiroxina de sodio, requiriendo ajustes en la dosis para mantener la respuesta terapéutica.

- efectos sobre la densidad mineral ósea:

En las mujeres, la terapia a largo plazo de la levotiroxina se ha asociado con una resorción ósea incrementada, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en las mujeres en la post-menopausia, en mayor proporción que en las dosis de reemplazo o en mujeres que están recibiendo dosis supresoras de la levotiroxina de sodio. La resorción ósea incrementada puede estar asociada con niveles crecientes en suero y excreción urinaria del calcio y del fósforo, elevaciones en la fosfatasa alcalina del hueso y niveles suprimidos de la hormona paratiroide en suero. Por consiguiente, se recomienda que a las pacientes que reciben la levotiroxina de sodio se les administre la mínima dosis necesaria para alcanzar las respuestas clínica y bioquímica deseadas.

- pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente:

Ejercer precaución al administrar la levotiroxina de sodio a pacientes con trastornos cardiovasculares y a ancianos en quienes existe un riesgo creciente de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes debe comenzarse la terapia de la levotiroxina de sodio, a dosis más bajas que las recomendadas en individuos más jóvenes o en pacientes sin enfermedad cardíaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, la dosis de la levotiroxina de sodio debe reducirse o mantenerse por una semana y luego restablecerse cuidadosamente a una dosis más baja. El sobre-tratamiento con la levotiroxina de sodio puede tener efectos cardiovasculares adversos, tales como un aumento en la frecuencia cardíaca, engrosamiento de la pared cardíaca y contractilidad cardíaca y puede precipitar angina o arritmias.

Los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que están recibiendo terapia con la levotiroxina de sodio, deben ser monitoreados muy de cerca durante los procedimientos quirúrgicos, ya que la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas puede ser mayor en aquellos pacientes tratados con levotiroxina. La administración concomitante de la levotiroxina y de agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria puede precipitar insuficiencia coronaria.

- pacientes con enfermedad nodular de la tiroides o bocio difuso no tóxico:

En los pacientes con bocio difuso no tóxico o con enfermedad nodular de la tiroides, particularmente los ancianos o aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente, la terapia con la levotiroxina está contraindicada si el nivel de la TSH en suero está ya suprimido,



debido al riesgo de precipitar una tirotoxicosis evidente. Si no está deprimido el nivel de la TSH en suero, la levotiroxina debe usarse con precaución en conjunción con un monitoreo cuidadoso de la función de la tiroides por evidencia de hipertiroidismo y monitoreo clínico de los potenciales signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo.

- trastornos endocrinos asociados:

Deficiencias de la hormona de la pituitaria o del hipotálamo:

En pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, deben considerarse las deficiencias adicionales del hipotálamo o de la hormona de la pituitaria y si es diagnosticado, debe ser tratado por insuficiencia suprarrenal.

Síndrome poliglandular autoinmune:

Ocasionalmente puede ocurrir tiroiditis autoinmune crónica en asociación con otros trastornos autoinmunes, tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y diabetes mellitus, dependiente de insulina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben ser tratados con glucocorticoides de remplazo antes del comienzo del tratamiento con la levotiroxina de sodio. No hacerlo puede precipitar una crisis suprarrenal aguda al comenzar la terapia de la hormona tiroides, debido a una depuración metabólica incrementada de los glucocorticoides con la hormona tiroides.

Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes ascendentes de sus regímenes terapéuticos antidiabéticos al ser tratados con levotiroxina de sodio

- otras condiciones médicas asociadas:

Los infantes con hipotiroidismo congénito parecen estar en riesgo incrementado de otras anomalías congénitas, como las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, defecto septal atrial y defecto septal ventricular), que es la asociación más común.

- pruebas de laboratorio:

General:

Se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo midiendo los niveles de la TSH y usando una prueba sensible (prueba de segunda generación cuya sensibilidad debe ser 0,1 mUI/ L o una prueba de tercera generación cuya sensibilidad es 0,01 mUI/ L) y medición de la T4 libre.

La idoneidad de la terapia es determinada con la evaluación periódica de pruebas de laboratorio adecuadas y con una evaluación clínica. La elección de las pruebas de laboratorio depende de varios factores, incluyendo la etiología de la enfermedad de la tiroides subyacente, la presencia de condiciones médicas concomitantes, incluyendo el embarazo, y el uso de medicaciones concomitantes. La evidencia clínica persistente de hipotiroidismo con pruebas de laboratorio, a pesar de una dosis de reemplazo adecuada aparente de la levotiroxina, puede ser evidencia de una absorción oral inadecuada, escaso cumplimiento del tratamiento, interacciones de la droga o potencia reducida de la T4 con el producto.

Adultos:

En pacientes adultos con hipotiroidismo primario (de la tiroides), los niveles de la TSH en suero (usando una prueba sensible) solo pueden usarse para monitorear la terapia. La frecuencia del monitoreo de la TSH durante la valoración de la dosis de la levotiroxina depende de la situación clínica, pero es generalmente recomendado hacerla a intervalos de 6 a 8 semanas, hasta la normalización de su valor.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes que habían iniciado recientemente la terapia con la levotiroxina y cuyos niveles de la TSH en suero se hayan normalizado o en pacientes cuya dosificación había cambiado o había cambiado la marca de la levotiroxina, la concentración de la TSH en suero debe medirse después de 8 a 12 semanas. Cuando se ha logrado la dosis óptima de reemplazo, el monitoreo clínico (examen físico) y el monitoreo bioquímico pueden hacerse cada 6 a 12 meses, dependiendo de la situación clínica y siempre que exista un cambio en el estado del paciente. Se recomienda realizar un examen físico y una medición de la tsh en suero al menos anualmente en los pacientes que reciben levotiroxina.

En pacientes con hipotiroidismo congénito, debe evaluarse la idoneidad de la terapia de reemplazo midiendo el nivel de la TSH en suero (usando una prueba sensible) y el nivel de la T4 total y libre. Durante los primeros 3 años de vida, el nivel de la T4 total y libre en suero debe mantenerse en todo momento en la mitad superior del rango normal. Mientras que el objetivo de la terapia es también normalizar el nivel de la TSH en suero, esto no siempre es posible en un pequeño porcentaje de pacientes, particularmente en los primeros pocos meses de terapia. La TSH no puede normalizarse debido a un restablecimiento del umbral de retroalimentación pituitaria-tiroides, como resultado de hipotiroidismo en el útero. La falla de la T4 en suero para aumentar a la mitad superior del rango normal, dentro de las dos semanas de iniciación de la terapia con levotiroxina y/o del nivel de reducción de la TSH en suero por debajo de 20  $\mu\text{U/l}$  dentro de 4 semanas, debe alertar al médico sobre la posibilidad que el niño no esté recibiendo una terapia adecuada. Entonces debe hacerse una investigación cuidadosa con respecto al cumplimiento del tratamiento, dosis de la medicación administrada y el método de administración, antes de aumentar la dosis de la levotiroxina.

La frecuencia recomendada del monitoreo de la TSH y del nivel de la T4 total o libre en niños, es la siguiente: a las 2 y 4 semanas después de comenzar el tratamiento; cada 1 a 2 meses durante el primer año de vida; cada 2 a 3 meses entre 1 y 3 años de vida y cada 3 a 12 meses posteriormente hasta que su crecimiento haya completado. Pueden ser necesarios intervalos más frecuentes de monitoreo, si se sospecha un pobre cumplimiento o se obtienen valores anormales.

Se recomienda realizar una evaluación de los niveles de la TSH y de la T4 y si está indicado un examen físico, dos semanas después de cualquier cambio de la dosificación de la levotiroxina. Debe realizarse un examen clínico de rutina incluyendo una evaluación del crecimiento y desarrollo mental y físico y de la maduración ósea, a intervalos regulares.

Hipotiroidismo secundario (de la pituitaria) o terciario (del hipotálamo):

Debe evaluarse la idoneidad de la terapia midiendo los niveles del T4 libre en suero que se deben mantener en la mitad superior del rango normal en estos pacientes.

- uso pediátrico:

General:

El objetivo del tratamiento en pacientes pediátricos con hipotiroidismo es lograr y mantener el crecimiento y desarrollo físico e intelectual normal.

La dosis inicial de la levotiroxina varía con la edad y el peso corporal. Los ajustes de la dosis se basan en una evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio, individuales.

En niños en quienes no se ha establecido un diagnóstico de hipotiroidismo permanente, se recomienda que sea descontinuada la administración de la levotiroxina por un período de prueba de 30 días, pero solo luego que el niño tenga al menos 3 años de edad. Entonces deben obtenerse los niveles de la T4 y TSH en suero. Si la T4 es baja y la TSH es alta, el



diagnóstico de hipotiroidismo permanente es establecido y debe restablecerse la terapia con levotiroxina. Si son normales los niveles de la T4 y TSH puede asumirse eutiroidismo y por consiguiente el hipotiroidismo puede ser considerado como transitorio. En esta instancia, sin embargo el médico debe monitorear cuidadosamente al niño y repetir las pruebas de la función tiroidea, si se desarrollan signos o síntomas de hipotiroidismo.

En este escenario, el clínico debe tener un alto índice de sospecha de recaídas. Si los resultados de la prueba de suspensión de la levotiroxina no son concluyentes, será necesarios un seguimiento y análisis subsecuentes.

Puesto que algunos niños más severamente afectados pueden convertirse clínicamente en hipotiroideos al discontinuar el tratamiento por 30 días, una estrategia alterna es reducir la dosis de reemplazo de la levotiroxina a la mitad durante el período de prueba de 30 días. Si después de diagnóstico de hipotiroidismo permanente está confirmado y debe reasumirse una terapia de reemplazo completa. No obstante, si el nivel de la TSH en suero no ha aumentado a más de 20 mu/l, el tratamiento con levotiroxina se debe discontinuar por otro periodo de prueba de 30 días, seguidos por la repetición del análisis de los niveles de T4 y TSH en suero.

La presencia de condiciones médicas concomitantes se debe considerar en ciertas circunstancias clínicas y si están presentes deberán ser tratadas adecuadamente.

Hipotiroidismo congénito:

Es esencial el restablecimiento de las concentraciones normales de la T4 en suero para prevenir los efectos adversos del hipotiroidismo congénito sobre el desarrollo intelectual, así como también sobre el crecimiento y maduración física global. Por consiguiente, deberá comenarse inmediatamente la terapia de la levotiroxina luego de su diagnóstico y generalmente continuará durante toda la vida.

Durante las primeras dos semanas de terapia con levotiroxina, los infantes deben ser monitoreados de cerca por sobrecarga cardiaca, arritmias y aspiración producida por una lactancia ansiosa.

El paciente debe ser monitoreado de cerca para evitar sub-tratamiento o sobre-tratamiento. El sub-tratamiento puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo intelectual y el crecimiento lineal.

El sobre-tratamiento ha sido asociado con craniosinostosis en infantes y puede afectar adversamente el ritmo de maduración del cerebro, acelerando la edad ósea y resultando en cierre prematuro de la epífisis, que comprometerá la estatura del adulto.

Hipotiroidismo adquirido en pacientes pediátricos:

El paciente debe ser monitoreado muy de cerca para evitar sub-tratamiento o sobre-tratamiento. El sub-tratamiento puede resultar en un desempeño escolar pobre, debido a un deterioro de la concentración y reducida actividad mental y en reducida estatura del adulto. El sobre-tratamiento puede acelerar la edad ósea y resultar en cierre prematuro de la epífisis, comprometiendo la estatura adulta.

Los niños tratados pueden manifestar un período de crecimiento acelerado, que puede ser adecuado en algunos casos para normalizar la estatura adulta. En niños con hipotiroidismo severo o prolongado, el crecimiento acelerado puede no ser adecuado para normalizar la estatura adulta.

- uso geriátrico:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la incrementada prevalencia de enfermedad cardiovascular entre los ancianos, la terapia con levotiroxina no debe comenzar a la dosis de reemplazo completa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006139, de acuerdo a lo evaluado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora sobre el inserto/IPP Versión 14, fecha de revisión 02/2019, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 15
- Información para Prescribir Versión 15

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Posología General

Si la dosis de la Levotiroxina se aumenta muy rápido, pueden aparecer los síntomas tales como la diarrea, el nerviosismo, el pulso rápido, el insomnio, los temblores y, en ocasiones, el dolor de angina cuando existe isquemia miocárdica latente, y la dosis debe reducirse o retenerse durante uno o dos días, luego debe reiniciarse a un nivel más bajo. Un ECG previo a la terapia es valioso, ya que los cambios inducidos por el hipotiroidismo pueden confundirse con la evidencia del ECG de la isquemia.

Debido a la falta de datos, no es apropiado aplastar las tabletas de levotiroxina y las tabletas de levotiroxina sin una ranura lineal no deben cortarse a la mitad.

Las tabletas de levotiroxina se deben tomar preferentemente con el estómago vacío.

Dosis perdida

Si se olvida una dosis diaria programada, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, a menos de que sea casi la hora de la próxima dosis del paciente. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

Interacciones

En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse de estos por al menos por 4 horas.

Poblaciones

Adultos

Se inicia con dosis de 50 a 100 microgramos diarios, y después se ajustan por 50 microgramos en intervalos de 4 a 6 semanas hasta lograr la eutiroiditis clínica y bioquímica. Esto puede requerir dosis de 100 a 200 microgramos diarios.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con pacientes de edad superior a los 50 años, no es aconsejable exceder los 50 microgramos por día cuando se inicia el tratamiento. Cuando hay una enfermedad cardíaca, es más idónea la dosis de 50 microgramos en días alternos. En esta condición, la dosis diaria puede aumentarse por 50 microgramos en los días alternos, en intervalos de aproximadamente 4 semanas.

#### Niños

En el hipotiroidismo congénito y el mixedema juvenil, se debe administrar la dosis más alta consistente con la ausencia de efectos tóxicos. La dosis se guía por la respuesta clínica, la valoración del crecimiento y las pruebas de función tiroidea apropiadas – los indicadores más útiles son la frecuencia cardíaca clínicamente normal y la ausencia de diarrea o estreñimiento. Los niveles de tirotrófina pueden permanecer elevados durante el primer año de vida en niños con hipotiroidismo neonatal debido al restablecimiento del eje hipotalámico - pituitaria.

Para los infantes con hipotiroidismo congénito, una dosis inicial adecuada es de 50 microgramos de levotiroxina sódica en días alternos, con incrementos de 50 microgramos en días alternos a intervalos de cada 2 a 4 semanas hasta que se logre la respuesta óptima. El mismo esquema de dosificación se aplica al mixedema juvenil, excepto que la dosis inicial para niños mayores de un año puede ser de 2.5 a 5 microgramos/ kg/ día. La dosis diaria equivalente calculada debe redondearse a los 25 microgramos más cercanos para determinar la dosis prescrita real

#### Nuevas contraindicaciones

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en la tableta.

#### Nuevas precauciones o advertencias

La absorción de levotiroxina disminuye en pacientes con síndromes de malabsorción. Se aconseja tratar la condición de malabsorción para garantizar el tratamiento efectivo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas: A partir de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de levotiroxina, no se espera que el tratamiento con levotiroxina interfiera con la capacidad para conducir u operar maquinaria

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones Adversas

La clasificación de la frecuencia de estas reacciones adversas no se conoce debido a la falta de los datos de los ensayos clínicos robustos para determinar con precisión las estimaciones de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
--------------------------------------	------------	---------------------

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos	No conocida	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos endocrinos	No conocida	Hipertiroidismo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	No conocida	Fatiga, intolerancia a la temperatura, pirexia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, reacciones anafiláticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del apetito, pérdida anormal de peso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Espasmos musculares, debilidad muscular. Una dosis excesiva puede dar como resultado una fusión prematura de la epífisis en niños con estatura adulta comprometida. Una dosis excesiva puede dar como resultado craneosinostosis en los bebés
Investigaciones	No conocida	Disminución de la densidad ósea
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Dolor de cabeza, temblor, convulsiones. Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Ansiedad, afectación de la labilidad, nerviosismo, agitación, insomnio, inquietud
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	No conocida	Menstruación irregular, infertilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Hiperhidrosis, alopecia
Trastornos vasculares	No conocida	Rubor

#### Nuevas interacciones

##### Interacciones entre fármacos

Muchas drogas afectan la farmacocinética y el metabolismo de la hormona tiroidea (por ejemplo, absorción, síntesis, secreción, catabolismo, enlace a las proteínas y respuesta del tejido objetivo) y pueden alterar la respuesta terapéutica a la levotiroxina. En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse por lo menos por 4 horas.

Dentro de los fármacos para perder peso: Orlistat puede disminuir la absorción de la levotiroxina, lo que puede ocasionar hipotiroidismo. Para evitar esto, el orlistat y la levotiroxina se deben administrar al menos con 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea.

Informe a su médico si está tomando fármacos para perder peso, como Orlistat. Además, las hormonas de la tiroidea y el estado de la tiroidea tienen efectos variados sobre la farmacocinética y las acciones de otras drogas.

Acta No. 02 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de los requisitos de dosificación de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo. En la Tabla 1 aparece un listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides.

El listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides que muestra la Tabla 1 puede no ser global, debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje de la tiroides o al descubrimiento de interacciones previamente desconocidas.

El médico tratante debe ser consciente de este hecho y debe consultar fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, empaques inserto de drogas recién aprobadas, literatura médica) para obtener información adicional, si se sospecha que hay una interacción droga-droga con la levotiroxina

Tabla 1:  
Interacciones entre la droga y el eje tiroideo.

Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden reducir la secreción de la TSH (la reducción no es sostenida, por consiguiente no ocurre hipotiroidismo)	
Dopamina Agonistas de la dopamina Glucocorticoides Octreotide	El uso de estos agentes puede resultar en una reducción transitoria de la secreción de la TSH, al ser administrados a las siguientes dosis: dopamina ( $\geq 1$ microgramo/Kg/min); glucocorticoides (hidrocortisona $\geq 100$ mg/día o su equivalente), octreotide ( $> 100$ microgramo /día )
Drogas que alteran la secreción de la hormona de la tiroides	
Drogas que pueden reducir la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas: • Metimazol • Propiltiouracilo (PTU) • Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida	La terapia a largo plazo con litio puede resultar en bocio hasta en el 50% de pacientes y en hipotiroidismo subclínico o evidente hasta en el 20% de los pacientes. Los fetos, neonatos, ancianos y pacientes eutiroides con enfermedad de la tiroides subyacente (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave, tratados previamente con radioyodo o con cirugía) están entre estos individuos que son especialmente susceptibles al hipotiroidismo inducido por yodo. Los agentes colecistográficos orales y la amiodarona son lentamente excretados, produciendo hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados, administrados parenteralmente. La terapia a largo plazo con aminoglutetimida puede reducir mínimamente los niveles de la T4 y T3 e incrementar el nivel de la TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de pacientes.
Drogas que pueden aumentar la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipertiroidismo	
Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El yodo y las drogas que contienen cantidades farmacológicas de yodo, pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroides con la enfermedad de Grave, tratada previamente con drogas anti-tiroides o en pacientes eutiroides con autonomía de la tiroides (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma por hiper- funcionamiento de la tiroides). El hipertiroidismo puede desarrollarse en varias semanas y puede persistir por varios meses después de discontinuar la terapia. La amiodarona puede inducir hipertiroidismo causando tiroiditis.
Drogas que pueden disminuir la absorción de la T <sub>4</sub> que puede resultar en hipotiroidismo	
Antiácidos: • Hidróxidos de aluminio y magnesio • Simeticona Secuestrantes del ácido biliar: • Colestiramina • Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico: • Kayexalate Sulfato ferroso Orlistat Sucralfato	El uso simultáneo puede reducir la eficacia de la levotiroxina por enlace y retraso o prevención de la absorción, resultando potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la levotiroxina y el sulfato ferroso forma probablemente un complejo férrico-tiroxina. Administrar la levotiroxina al menos 4 horas aparte de estos agentes. Los pacientes tratados simultáneamente con orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados por cambios en la función tiroidea.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Drogas que pueden alterar el transporte de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> en suero, aunque la concentración de FT <sub>4</sub> permanece normal y por lo tanto el paciente permanece eutiroides	
Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden incrementar la concentración de la TBG en suero	Drogas que pueden disminuir la concentración de la TBG en suero
Clofibrato	Andrógenos y esteroides anabólicos
Anticonceptivos orales que contienen estrógeno	Asparaginasa
Estrógenos (orales)	Glucocorticoides
Heroína o metadona 5-fluorouracilo	Ácido nicotínico de liberación lenta
Mitotano	
Tamoxifeno	
Drogas que pueden causar desplazamiento del sitio de enlace a las proteínas	
Furosemida (> 80 mg IV) Heparina Hidantoínas Drogas anti-inflamatorias no esteroides: • Fenamatos • Fenilbutazona Salicilatos (> 2g/día)	La administración de estos agentes con la levotiroxina resulta en un incremento transitorio inicial en la FT <sub>4</sub> . La administración continuada resulta en una reducción en las concentraciones de T <sub>4</sub> en suero y de la FT <sub>4</sub> normal y TSH en suero y por consiguiente los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben el enlace de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> a la TBG y transtiretina. Un incremento inicial de la FT <sub>4</sub> en suero es seguido por un retorno a niveles normales de la FT <sub>4</sub> con concentraciones terapéuticas del salicilato en suero sostenidas, aunque pueden disminuir los niveles de la T <sub>4</sub> total tanto como un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub>	
Drogas que pueden incrementar el metabolismo hepático que puede resultar en hipotiroidismo	
Droga o clase de droga	Efecto
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampin	La estimulación de la actividad de la enzima microsomal hepática que metaboliza la droga puede causar degradación hepática incrementada de la levotiroxina, resultando en requerimientos crecientes de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen el enlace de la levotiroxina a las proteínas del suero y el nivel de la T <sub>4</sub> total y libre puede reducirse en 20% a 40%, pero la mayoría de pacientes tienen niveles normales de TSH en suero y son clínicamente eutiroides
Drogas que pueden disminuir la actividad de la T <sub>4</sub> 5'-deyodinas	
Amiodarona Antagonistas beta-adrenérgicos, por ejemplo: Propanolol >160mg/día.  Glucocorticoides, por ejemplo: Dexametasona 4mg/día.  Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores de enzimas disminuye la conversión periférica de la T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub> llevando a niveles reducidos de la T <sub>3</sub> . No obstante, los niveles de T <sub>4</sub> en suero son usualmente normales pero ocasionalmente pueden aumentar levemente. En los pacientes tratados con grandes dosis de propanolol (> 160 mg/día), los niveles de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> cambian levemente, los niveles de la TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Debe observarse que las acciones de los antagonistas beta-adrenérgicos particulares pueden deteriorarse cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones de T <sub>3</sub> en suero al 30%, con cambio mínimo en los niveles de T <sub>4</sub> en suero. No obstante, la terapia a largo plazo con glucocorticoide puede resultar en niveles levemente disminuidos de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> debido a la reducida producción de la TBG (ver arriba).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Miscelaneos	
Anticoagulantes (orales): <ul style="list-style-type: none"><li>• Derivados de la cumarina</li><li>• Derivados de la indandiona</li></ul>	Las hormonas de la tiroides parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, aumentando por consiguiente la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. El uso simultáneo de estos agentes deteriora los incrementos compensatorios en la síntesis del factor de coagulación. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman levotiroxina y anticoagulantes orales, ajustando como corresponde la dosis de la terapia anticoagulante.
Antidepresivos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina)</li><li>• Tetracíclicos (por ejemplo Maprotilina)</li><li>• Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) por sus siglas en inglés), por ejemplo: Sertralina</li></ul>	El uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos y levotiroxina, puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambas drogas, debido posiblemente a una incrementada sensibilidad del receptor a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir incremento del riesgo de arritmias cardíacas y estimulación del SNC; puede acelerarse la aparición de acción de los tricíclicos. La administración de sertralina en pacientes estabilizados con levotiroxina puede resultar en requerimientos incrementados de levotiroxina
Agentes antidiabéticos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Biguanidas</li><li>• Meglitinidas</li><li>• Sulfonilureas</li><li>• Tiazolidinedionas</li><li>• Insulina</li></ul>	La adición de la levotiroxina a la terapia antidiabética o a la terapia con insulina, puede resultar en requerimientos incrementados del agente antidiabético o de insulina. Se recomienda un monitoreo cuidadoso del control diabético, especialmente cuando la terapia tiroidea se inicia, cambia o se discontinúa.
Glucósidos cardiacos	Los niveles de los glucósidos digitales en suero pueden ser reducidos en el hipertiroidismo o cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. Puede reducirse el efecto terapéutico de los glucósidos digitales.



Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
Citoquinas: • Interferón alfa • Interleuquina-2	La terapia con el interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en 20% de pacientes y algunos tienen hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo transitorio o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento están en riesgo más alto por disfunción tiroidea durante el tratamiento. La interleuquina-2 se ha asociado con tiroiditis transitoria indolora en el 20% de pacientes. Se ha reportado que el interferón-beta y el interferón-gamma causan disfunción de la tiroides.
Hormonas del crecimiento: • Somatrem • Somatropina	El uso excesivo de hormonas de la tiroides con hormonas del crecimiento puede acelerar el cierre de la epifisis. No obstante, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento a la hormona del crecimiento.
Ketamina	El uso simultáneo puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda administración cautelosa a pacientes que reciben terapia con hormona de la tiroides
Broncodilatadores metilxantina, por ejemplo: • Teofilina	Puede ocurrir una depuración reducida de la teofilina en pacientes hipotiroideos; la eliminación retorna a la normalidad al lograr el estado eutiroideo.
Agentes radiográficos	Las hormonas de la tiroides pueden reducir la captación del <sup>123</sup> I, <sup>131</sup> I y <sup>99m</sup> Tc.
Simpaticomiméticos	El uso concomitante puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de la hormona de la tiroides. Las hormonas de la tiroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria, al administrar los agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.
Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
Hidrato de cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6-Mercaptopurina Nitroprusiato Para-aminosalicilato de sodio Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tipo tiazida	Estos agentes se han asociado con alteraciones en el nivel de la hormona de la tiroides y/o del nivel de la TSH por varios mecanismos

**Anticoagulantes orales:**

La levotiroxina incrementa la respuesta a la terapia oral con anticoagulantes. Por consiguiente, una reducción en la dosis del anticoagulante puede ser garantizada con corrección del estado hipotiroideo o cuando se incrementa la dosis de la levotiroxina. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cercanamente para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosificación.

**- Glucósidos digitales:**

Los efectos terapéuticos de los glucósidos digitales pueden reducirse con la levotiroxina de sodio. Los niveles del glucósido digital en suero pueden disminuir cuando un paciente



hipotiroideo se convierte en un paciente eutiroideo, necesitando un aumento en la dosis de los glucósidos digitales.

- Interacciones droga-alimento:

El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la levotiroxina, requiriendo por consiguiente ajustes en la dosificación. La harina de soja (fórmula infantil), harina de semilla de algodón, nueces de nogal, calcio y jugo de naranja fortificado con calcio y la fibra dietética, pueden ligarse y reducir la absorción de la levotiroxina de sodio desde el tracto gastrointestinal.

- Interacciones droga-pruebas de laboratorio:

Al interpretar los valores de la T3 y T4 deben considerarse los cambios en la concentración de la TBG, lo cual requiere medición y evaluación de la hormona no ligada (libre) y/o la determinación del índice de la T4 libre (FT4I). El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y la porfiria intermitente aguda, aumentan las concentraciones de la TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de la TBG en la nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad severa del hígado, acromegalia y después de la terapia con andrógeno o corticosteroide. Se han descrito hipertiroxina o hipotiroxina vinculadas a globulinemias, con la incidencia de deficiencia de la TBG aproximadamente 1 en 9000.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 15**
- **Información para Prescribir Versión 15**

#### **Nueva dosificación**

#### **Posología y método de administración**

#### **Posología General**

Si la dosis de la Levotiroxina se aumenta muy rápido, pueden aparecer los síntomas tales como la diarrea, el nerviosismo, el pulso rápido, el insomnio, los temblores y, en ocasiones, el dolor de angina cuando existe isquemia miocárdica latente, y la dosis debe reducirse o retenerse durante uno o dos días, luego debe reiniciarse a un nivel más bajo. Un ECG previo a la terapia es valioso, ya que los cambios inducidos por el hipotiroidismo pueden confundirse con la evidencia del ECG de la isquemia.

Debido a la falta de datos, no es apropiado aplastar las tabletas de levotiroxina y las tabletas de levotiroxina sin una ranura lineal no deben cortarse a la mitad.

Las tabletas de levotiroxina se deben tomar preferentemente con el estómago vacío.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Dosis perdida

Si se olvida una dosis diaria programada, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, a menos de que sea casi la hora de la próxima dosis del paciente. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

### Interacciones

En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse de estos por al menos por 4 horas.

### Poblaciones

#### Adultos

Se inicia con dosis de 50 a 100 microgramos diarios, y después se ajustan por 50 microgramos en intervalos de 4 a 6 semanas hasta lograr la eutiroiditis clínica y bioquímica. Esto puede requerir dosis de 100 a 200 microgramos diarios.

Con pacientes de edad superior a los 50 años, no es aconsejable exceder los 50 microgramos por día cuando se inicia el tratamiento. Cuando hay una enfermedad cardíaca, es más idónea la dosis de 50 microgramos en días alternos. En esta condición, la dosis diaria puede aumentarse por 50 microgramos en los días alternos, en intervalos de aproximadamente 4 semanas.

#### Niños

En el hipotiroidismo congénito y el mixedema juvenil, se debe administrar la dosis más alta consistente con la ausencia de efectos tóxicos. La dosis se guía por la respuesta clínica, la valoración del crecimiento y las pruebas de función tiroidea apropiadas – los indicadores más útiles son la frecuencia cardíaca clínicamente normal y la ausencia de diarrea o estreñimiento. Los niveles de tirotrófina pueden permanecer elevados durante el primer año de vida en niños con hipotiroidismo neonatal debido al restablecimiento del eje hipotalámico - pituitaria.

Para los infantes con hipotiroidismo congénito, una dosis inicial adecuada es de 50 microgramos de levotiroxina sódica en días alternos, con incrementos de 50 microgramos en días alternos a intervalos de cada 2 a 4 semanas hasta que se logre la respuesta óptima. El mismo esquema de dosificación se aplica al mixedema juvenil, excepto que la dosis inicial para niños mayores de un año puede ser de 2.5 a 5 microgramos/ kg/ día. La dosis diaria equivalente calculada debe redondearse a los 25 microgramos más cercanos para determinar la dosis prescrita real

### Nuevas contraindicaciones

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica (nivel suprimido de la TSH en suero y con niveles normales de T3 y T4) o tirotoxicosis manifiesta no tratadas de cualquier etiología y en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal sin tratamiento, ya que las hormonas de la tiroides pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al incrementar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

La levotiroxina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente inactivo presente en la tableta.



### Nuevas precauciones o advertencias

La absorción de levotiroxina disminuye en pacientes con síndromes de malabsorción. Se aconseja tratar la condición de malabsorción para garantizar el tratamiento efectivo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas: A partir de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de levotiroxina, no se espera que el tratamiento con levotiroxina interfiera con la capacidad para conducir u operar maquinaria

### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones Adversas

La clasificación de la frecuencia de estas reacciones adversas no se conoce debido a la falta de los datos de los ensayos clínicos robustos para determinar con precisión las estimaciones de frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos cardíacos	No conocida	Angina de pecho, arritmias, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos endocrinos	No conocida	Hipertiroidismo
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	No conocida	Fatiga, intolerancia a la temperatura, pirexia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, reacciones anafiláticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Aumento del apetito, pérdida anormal de peso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Espasmos musculares, debilidad muscular. Una dosis excesiva puede dar como resultado una fusión prematura de la epífisis en niños con estatura adulta comprometida. Una dosis excesiva puede dar como resultado craneosinostosis en los bebés
Investigaciones	No conocida	Disminución de la densidad ósea
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Dolor de cabeza, temblor, convulsiones. Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Ansiedad, afectación de la labilidad, nerviosismo, agitación, insomnio, inquietud
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	No conocida	Menstruación irregular, infertilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y	No conocida	Disnea

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediastínicos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Hiperhidrosis, alopecia
Trastornos vasculares	No conocida	Rubor

#### Nuevas interacciones

##### Interacciones entre fármacos

Muchas drogas afectan la farmacocinética y el metabolismo de la hormona tiroides (por ejemplo, absorción, síntesis, secreción, catabolismo, enlace a las proteínas y respuesta del tejido objetivo) y pueden alterar la respuesta terapéutica a la levotiroxina. En pacientes cuyos fármacos incluyen levotiroxina y agentes interferentes conocidos, la administración debe separarse por lo menos por 4 horas.

Dentro de los fármacos para perder peso: Orlistat puede disminuir la absorción de la levotiroxina, lo que puede ocasionar hipotiroidismo. Para evitar esto, el orlistat y la levotiroxina se deben administrar al menos con 4 horas de diferencia. Se requiere un control regular de los cambios en la función tiroidea.

Informe a su médico si está tomando fármacos para perder peso, como Orlistat. Además, las hormonas de la tiroides y el estado de la tiroides tienen efectos variados sobre la farmacocinética y las acciones de otras drogas.

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib y sunitinib) se asoció con un aumento de los requisitos de dosificación de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo. En la Tabla 1 aparece un listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides.

El listado de las interacciones entre la droga y el eje de la tiroides que muestra la Tabla 1 puede no ser global, debido a la introducción de nuevas drogas que interactúan con el eje de la tiroides o al descubrimiento de interacciones previamente desconocidas.

El médico tratante debe ser consciente de este hecho y debe consultar fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, empaques inserto de drogas recién aprobadas, literatura médica) para obtener información adicional, si se sospecha que hay una interacción droga-droga con la levotiroxina



**Tabla 1:**  
**Interacciones entre la droga y el eje tiroideo.**

Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden reducir la secreción de la TSH (la reducción no es sostenida, por consiguiente no ocurre hipotiroidismo)	
Dopamina Agonistas de la dopamina Glucocorticoides Octreotide	El uso de estos agentes puede resultar en una reducción transitoria de la secreción de la TSH, al ser administrados a las siguientes dosis: dopamina ( $\geq 1$ microgramo/Kg/min); glucocorticoides (hidrocortisona $\geq 100$ mg/día o su equivalente), octreotide ( $> 100$ microgramo /día )
Drogas que alteran la secreción de la hormona de la tiroides	
Drogas que pueden reducir la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipotiroidismo	
Aminoglutetimida Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas: • Metimazol • Propiltiouracilo (PTU) • Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida	La terapia a largo plazo con litio puede resultar en bocio hasta en el 50% de pacientes y en hipotiroidismo subclínico o evidente hasta en el 20% de los pacientes. Los fetos, neonatos, ancianos y pacientes eutiroideos con enfermedad de la tiroides subyacente (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave, tratados previamente con radioyodo o con cirugía) están entre estos individuos que son especialmente susceptibles al hipotiroidismo inducido por yodo. Los agentes colestigrafcos orales y la amiodarona son lentamente excretados, produciendo hipotiroidismo más prolongado que los agentes de contraste yodados, administrados parenteralmente. La terapia a largo plazo con aminoglutetimida puede reducir minimamente los niveles de la T4 y T3 e incrementar el nivel de la TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de pacientes.
Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden aumentar la secreción de la hormona de la tiroides, que puede resultar en hipertiroidismo	
Amiodarona Yodo (incluyendo agentes de contraste radiográfico que contienen yodo)	El yodo y las drogas que contienen cantidades farmacológicas de yodo, pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con la enfermedad de Grave, tratada previamente con drogas anti-tiroides o en pacientes eutiroideos con autonomía de la tiroides (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma por hiper- funcionamiento de la tiroides). El hipertiroidismo puede desarrollarse en varias semanas y puede persistir por varios meses después de discontinuar la terapia. La amiodarona puede inducir hipertiroidismo causando tiroiditis.
Drogas que pueden disminuir la absorción de la T <sub>4</sub> que puede resultar en hipotiroidismo	
Antiácidos: • Hidróxidos de aluminio y magnesio • Simeticona Secuestrantes del ácido biliar: • Colestiramina • Colestipol Carbonato de calcio Resinas de intercambio catiónico: • Kayexalate Sulfato ferroso Orlistat Sucralfato	El uso simultáneo puede reducir la eficacia de la levotiroxina por enlace y retraso o prevención de la absorción, resultando potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con la levotiroxina y el sulfato ferroso forma probablemente un complejo férrico-tiroxina. Administrar la levotiroxina al menos 4 horas aparte de estos agentes. Los pacientes tratados simultáneamente con orlistat y levotiroxina deben ser monitoreados por cambios en la función tiroidea.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Drogas que pueden alterar el transporte de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> en suero, aunque la concentración de FT <sub>4</sub> permanece normal y por lo tanto el paciente permanece eutiroides	
Droga o clase de droga	Efecto
Drogas que pueden incrementar la concentración de la TBG en suero	Drogas que pueden disminuir la concentración de la TBG en suero
Clofibrato	Andrógenos y esteroides anabólicos
Anticonceptivos orales que contienen estrógeno	Asparaginasa
Estrógenos (orales)	Glucocorticoides
Heroína o metadona 5-fluorouracilo	Ácido nicotínico de liberación lenta
Mitotano	
Tamoxifeno	
Drogas que pueden causar desplazamiento del sitio de enlace a las proteínas	
Furosemida (> 80 mg IV) Heparina Hidantoínas Drogas anti-inflamatorias no esteroides: • Fenamatos • Fenilbutazona Salicilatos (> 2g/día)	La administración de estos agentes con la levotiroxina resulta en un incremento transitorio inicial en la FT <sub>4</sub> . La administración continuada resulta en una reducción en las concentraciones de T <sub>4</sub> en suero y de la FT <sub>4</sub> normal y TSH en suero y por consiguiente los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben el enlace de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub> a la TBG y transtiretina. Un incremento inicial de la FT <sub>4</sub> en suero es seguido por un retorno a niveles normales de la FT <sub>4</sub> con concentraciones terapéuticas del salicilato en suero sostenidas, aunque pueden disminuir los niveles de la T <sub>4</sub> total tanto como un 30%.
Drogas que pueden alterar el metabolismo de la T <sub>4</sub> y T <sub>3</sub>	
Drogas que pueden incrementar el metabolismo hepático que puede resultar en hipotiroidismo	
Droga o clase de droga	Efecto
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampin	La estimulación de la actividad de la enzima microsomal hepática que metaboliza la droga puede causar degradación hepática incrementada de la levotiroxina, resultando en requerimientos crecientes de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen el enlace de la levotiroxina a las proteínas del suero y el nivel de la T <sub>4</sub> total y libre puede reducirse en 20% a 40%, pero la mayoría de pacientes tienen niveles normales de TSH en suero y son clínicamente eutiroides
Drogas que pueden disminuir la actividad de la T <sub>4</sub> 5'-deyodinas	
Amiodarona Antagonistas beta-adrenérgicos, por ejemplo: Propanolol >160mg/día.  Glucocorticoides, por ejemplo: Dexametasona 4mg/día.  Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores de enzimas disminuye la conversión periférica de la T <sub>4</sub> a T <sub>3</sub> llevando a niveles reducidos de la T <sub>3</sub> . No obstante, los niveles de T <sub>4</sub> en suero son usualmente normales pero ocasionalmente pueden aumentar levemente. En los pacientes tratados con grandes dosis de propanolol (> 160 mg/día), los niveles de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> cambian levemente, los niveles de la TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Debe observarse que las acciones de los antagonistas beta-adrenérgicos particulares pueden deteriorarse cuando el paciente hipotiroideo es convertido al estado eutiroides. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir las concentraciones de T <sub>3</sub> en suero al 30%, con cambio mínimo en los niveles de T <sub>4</sub> en suero. No obstante, la terapia a largo plazo con glucocorticoide puede resultar en niveles levemente disminuidos de T <sub>3</sub> y T <sub>4</sub> debido a la reducida producción de la TBG (ver arriba).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
<p>Citoquinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferón alfa</li> <li>• Interleuquina-2</li> </ul>	<p>La terapia con el interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en 20% de pacientes y algunos tienen hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo transitorio o ambos. Los pacientes que tienen anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento están en riesgo más alto por disfunción tiroidea durante el tratamiento. La interleuquina-2 se ha asociado con tiroiditis transitoria indolora en el 20% de pacientes. Se ha reportado que el interferón-beta y el interferón-gamma causan disfunción de la tiroides.</p>
<p>Hormonas del crecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somatrem</li> <li>• Somatropina</li> </ul>	<p>El uso excesivo de hormonas de la tiroides con hormonas del crecimiento puede acelerar el cierre de la epifisis. No obstante, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento a la hormona del crecimiento.</p>
Ketamina	<p>El uso simultáneo puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda administración cautelosa a pacientes que reciben terapia con hormona de la tiroides</p>
<p>Broncodilatadores metilxantina, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teofilina</li> </ul>	<p>Puede ocurrir una depuración reducida de la teofilina en pacientes hipotiroideos; la eliminación retorna a la normalidad al lograr el estado eutiroideo.</p>
Agentes radiográficos	<p>Las hormonas de la tiroides pueden reducir la captación del <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I y <sup>99m</sup>Tc.</p>
Simpaticomiméticos	<p>El uso concomitante puede aumentar los efectos de los simpaticomiméticos o de la hormona de la tiroides. Las hormonas de la tiroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria, al administrar los agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.</p>
Droga o clase de droga	Efecto
<b>Miscelaneos</b>	
<p>Hidrato de cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6-Mercaptopurina Nitroprusiato Para-aminosalicilato de sodio Perfenazina Resorcinol (uso tópico excesivo) Diuréticos tipo tiazida</p>	<p>Estos agentes se han asociado con alteraciones en el nivel de la hormona de la tiroides y/o del nivel de la TSH por varios mecanismos</p>

**Anticoagulantes orales:**

La levotiroxina incrementa la respuesta a la terapia oral con anticoagulantes. Por consiguiente, una reducción en la dosis del anticoagulante puede ser garantizada con corrección del estado hipotiroideo o cuando se incrementa la dosis de la levotiroxina. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado cercanamente para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosificación.

**- Glucósidos digitales:**

Los efectos terapéuticos de los glucósidos digitales pueden reducirse con la levotiroxina de sodio. Los niveles del glucósido digital en suero pueden disminuir

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando un paciente hipotiroideo se convierte en un paciente eutiroideo, necesitando un aumento en la dosis de los glucósidos digitales.

**- Interacciones droga-alimento:**

El consumo de ciertos alimentos puede afectar la absorción de la levotiroxina, requiriendo por consiguiente ajustes en la dosificación. La harina de soja (fórmula infantil), harina de semilla de algodón, nueces de nogal, calcio y jugo de naranja fortificado con calcio y la fibra dietética, pueden ligarse y reducir la absorción de la levotiroxina de sodio desde el tracto gastrointestinal.

**- Interacciones droga-pruebas de laboratorio:**

Al interpretar los valores de la T3 y T4 deben considerarse los cambios en la concentración de la TBG, lo cual requiere medición y evaluación de la hormona no ligada (libre) y/o la determinación del índice de la T4 libre (FT4I). El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y la porfiria intermitente aguda, aumentan las concentraciones de la TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de la TBG en la nefrosis, hipoproteinemia severa, enfermedad severa del hígado, acromegalia y después de la terapia con andrógeno o corticosteroide. Se han descrito hipertiroxina o hipotiroxina vinculadas a globulinemias, con la incidencia de deficiencia de la TBG aproximadamente 1 en 9000.

**3.1.9.3. XIGDUO® XR 10 MG / 1000 MG (DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO)**

Expediente : 20093349  
Radicado : 20181028474 / 20191203829  
Fecha : 17/10/2019  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

**Composición:**

Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

**Contraindicaciones:**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Pre - coma diabético

Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual que 1.5 mg/dl [hombres], mayor o igual que 1.4 mg/dl [mujeres] o tfgc <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o depcr <60 ml/min depuración anormal de creatinina).

Cuadros agudos que pueden alterar la función renal, como:

- deshidratación
- infección severa
- shock

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardíaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [aines]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.



#### Función renal:

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Xigduo® y luego periódicamente durante el mismo.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un aine.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos:

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

#### Cetoacidosis diabética:

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la cad ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de cad son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la cad aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

**Infecciones del tracto urinario:**

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

**Edad avanzada (mayor o igual a 65 años):**

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina ii (ara). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversible.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes mayor o igual que 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Insuficiencia cardíaca:

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

#### Uso en pacientes tratados con pioglitazona;

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

#### Amputación de miembros inferiores

#### Amputación de miembros inferiores:

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Aumento del hematocrito:

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

#### Análisis de orina:

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados:

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cirugía:

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada:

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008185 de acuerdo con lo evaluado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora sobre la IPP versión 1-2018, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0.
- Información para Prescribir Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0.

Posología:

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Dosis recomendada

XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente. Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda dapagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda dapagliflozina.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

#### *Pacientes pediátricos y adolescentes*

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

#### *Pacientes geriátricos*

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

#### *Pacientes con riesgo de hipovolemia*

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

#### Nuevas contraindicaciones

**XIGDUO® XR** está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min)
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal como;
  - Deshidratación,
  - Infección grave,
  - Shock;
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - Infarto de miocardio reciente,
  - Shock;
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo
- Menores de 18 años

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de uso

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

### Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

### Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces.
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### Insuficiencia cardíaca

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Efectos no deseados

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

#### Dapagliflozina más metformina

##### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

#### Dapagliflozina

##### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas * b,c Infección del tracto urinario *, b,d	Infección por hongos **		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis Diabética <sup>k,l</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>h,§</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>§</sup>		Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda *			
Trastornos renales y urinarios		Disuria <sup>**</sup> Poliuria <sup>**</sup>	Nicturia <sup>**</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal <sup>**</sup> Prurito genital <sup>**</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>§</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>§</sup> Dislipidemia <sup>§</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>**</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dapagliflozina más metformina

Hipoglucemia

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

#### Dapagliflozina

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFG media disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.



### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2..

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

### Nuevas interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Interacción entre dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

### Dapagliflozina

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

#### Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucurononjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

#### Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en



la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

#### Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### Metformina

##### Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interaccionar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.



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

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

**Nueva dosificación**

**Posología y método de administración**

**Dosis recomendada**

**XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.**

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

**Poblaciones especiales**

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

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

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Se puede iniciar tratamiento en pacientes con TFG > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>**

**Pacientes que durante el tratamiento, la TFG descienda a valores por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pero superiores a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se puede continuar el tratamiento con vigilancia estrecha y los principios activos por separado, dado que la dosis de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 tomas, por tanto, éste preparado no se recomienda para pacientes con TFG < 60 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>. Se recuerda que la dosis máxima diaria de metformina en pacientes con función renal con TFG entre 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> es de 2 g**

**Si el valor desciende por debajo de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se debe suspender el medicamento.**

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. Usar los principios activos por separado y administrar metformina en 2-3 tomas.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.

***Pacientes con insuficiencia hepática***

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

***Pacientes pediátricos y adolescentes***

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

***Pacientes geriátricos***

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

***Pacientes con riesgo de hipovolemia***

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Insuficiencia renal con TFG < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>**
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal como;
  - Deshidratación,
  - Infección grave,
  - Shock;
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - Infarto de miocardio reciente,
  - Shock;
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo
- Menores de 18 años

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de uso

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

##### Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

#### Monitorización de la función renal:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Se debe evaluar la función renal:**

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces.
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

**Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión**

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

**Cetoacidosis diabética**

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.



Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Infecciones del tracto urinario

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Nuevas reacciones adversas

##### Efectos no deseados

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

#### Dapagliflozina más metformina

##### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

#### Dapagliflozina

##### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.



En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas * b,c Infección del tracto urinario *, b,d	Infección por hongos **		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis Diabética <sup>k,l</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>h,§</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>§</sup>		Estreñimiento <sup>**</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda *			
Trastornos renales y urinarios		Disuria <sup>**</sup> Poliuria <sup>**†</sup>	Nicturia <sup>**</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal <sup>**</sup> Prurito genital <sup>**</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>§</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>†</sup> Dislipidemia <sup>‡</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>**§</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>		

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Dapagliflozina más metformina

#### Hipoglucemia

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

#### Dapagliflozina

##### Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen



En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron



generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

#### **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

#### **Nuevas interacciones**

##### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacción entre dapagliflozina y metformina**

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

#### **Dapagliflozina**

##### **Interacciones farmacodinámicas**

##### **Diuréticos**

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### **Insulina y secretagogos de la insulina**

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

##### **Interacciones farmacocinéticas**

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuroconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

#### **Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin**

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

#### **Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos**

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### **Población Pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **Metformina**

##### **Uso concomitante no recomendado**

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la Cmax en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### **Alcohol**

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



metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

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

#### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

Así mismo la sala recomienda, Negar el Inserto y la Información para Prescribir Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0., puesto que no se ajustan al presente concepto.

#### 3.1.9.4. XIGDUO® XR 5 MG / 1000 MG (DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHIDRATO)

Expediente : 20082695  
Radicado : 20181028467 / 20191203717  
Fecha : 17/10/2019  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

#### Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 5 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

#### Indicaciones:

Dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- en pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Pre - coma diabético

Insuficiencia renal severa (tvfge < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Cuadros agudos que pueden alterar la función renal, como:

- deshidratación
- infección severa
- shock

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardíaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINES]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Función renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o una depcr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con xigduo® y luego periódicamente durante el mismo. Xigduo ® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (vfge < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un aine.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

#### Cetoacidosis diabética



Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la cad ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de cad son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con cad, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la cad aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ( $\geq$ ) 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ( $\geq$ ) 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

#### Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

#### Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.



## Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008186 de acuerdo con lo evaluado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora sobre la IPP versión 1-2018, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0.
- Información para Prescribir Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0.

### Nueva dosificación

### Posología y método de administración

### Dosis recomendada

XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda dapagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda dapagliflozina.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR esta contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

**Pacientes pediátricos y adolescentes**

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

**Pacientes geriátricos**

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Pacientes con riesgo de hipovolemia

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

#### Nuevas contraindicaciones

XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min)
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal como:
  - Deshidratación,
  - Infección grave,
  - Shock;
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - Infarto de miocardio reciente,
  - Shock;
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo
- Menores de 18 años.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias y precauciones especiales de uso

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles



de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

#### Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de



forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### Insuficiencia cardíaca

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

#### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto



antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Efectos no deseados

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

#### Dapagliflozina más metformina

#### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

#### Dapagliflozina

#### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas * b,c Infección del tracto urinario **,d	Infección por hongos **		Fascitis necrosante del perineo (samerena de Fournier)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed **	Cetoacidosis Diabética <sup>k,1</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>h,§</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Síntomas gastrointestinales <sup>1,§</sup>		Estreñimiento *** Sequedad de boca **		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tej. conj.</i>		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		Dolor de espalda *			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria **,1	Nicturia **		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal *** Prurito genital **		
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito <sup>E</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>F</sup> Dislipidemia <sup>J</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>1,3</sup> Aumento de la urea sanguínea *** Disminución de peso ***		

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

## Dapagliflozina más metformina

## Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

#### Dapagliflozina

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de



tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y 15 placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFG media disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)



Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

#### Nuevas interacciones

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Interacción entre dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

#### Dapagliflozina

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

##### Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuronconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

##### Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

#### Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### Metformina

##### Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la Cmax en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la



angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

**Nueva dosificación**

**Posología y método de administración**

**Dosis recomendada**

**XIGDUO® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.**

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de XIGDUO® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de XIGDUO® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de XIGDUO® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas XIGDUO® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los ingredientes inactivos de XIGDUO® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

**Poblaciones especiales**

***Pacientes con insuficiencia renal***

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

**Se puede iniciar tratamiento en pacientes con TFG > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes que durante el tratamiento, la TFG descienda a valores por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pero superiores a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se puede continuar el tratamiento con vigilancia estrecha y los principios activos por separado, dado que la dosis de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 tomas, por tanto, éste preparado no se recomienda para pacientes con TFG < 60 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>. Se recuerda que la dosis máxima diaria de metformina en pacientes con función renal con TFG entre 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> es de 2 g

Si el valor desciende por debajo de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se debe suspender el medicamento.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. Usar los principios activos por separado y administrar metformina en 2-3 tomas.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

#### *Pacientes pediátricos y adolescentes*

No se han establecido la seguridad y efectividad de XIGDUO® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

#### *Pacientes geriátricos*

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, XIGDUO® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

#### *Pacientes con riesgo de hipovolemia*

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

XIGDUO® XR está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal con TFG < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal como;



- Deshidratación,
- Infección grave,
- Shock;
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - Infarto de miocardio reciente,
  - Shock;
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo
- Menores de 18 años

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de uso

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

#### Monitorización de la función renal:

#### Se debe evaluar la función renal:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.
- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.



Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

#### **Insuficiencia cardíaca**

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

#### **Análisis de orina**

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

#### **Administración de medios de contraste yodados**

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### **Cirugía**

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### **Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada**

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### **Infecciones del tracto urinario**

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

### **Amputación de miembros inferiores**

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Efectos no deseados**

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

### **Dapagliflozina más metformina**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

### **Dapagliflozina**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.



En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas * b,c Infección del tracto urinario **, b,d	Infección por hongos **		Fascitis necrosante del perineo (samerena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis Diabética <sup>k,1</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>h,§</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>§</sup> Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>1,§</sup>		Estreñimiento <sup>***</sup> Sequedad de boca <sup>**</sup>		
Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática <sup>§</sup> Hepatitis <sup>§</sup>
Trastornos de la piel y del tej. conj.		Erupción <sup>m</sup>			Urticaria <sup>§</sup> Eritema <sup>§</sup> Prurito <sup>§</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda <sup>*</sup>			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>*,1</sup>	Nicturia <sup>**</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal <sup>***</sup> Prurito genital <sup>**</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>E</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>F</sup> Dislipidemia <sup>J</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>1,3</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>***</sup> Disminución de peso <sup>***</sup>		

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Dapagliflozina más metformina**

**Hipoglucemia**

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

#### Dapagliflozina

##### Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y



placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

#### Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq$  30 y < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq$  0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.



En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

#### **Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

#### **Nuevas interacciones**

##### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacción entre dapagliflozina y metformina**

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para XIGDUO® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

#### **Dapagliflozina**

##### **Interacciones farmacodinámicas**

##### **Diuréticos**

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### **Insulina y secretagogos de la insulina**

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

##### **Interacciones farmacocinéticas**

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración



metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

#### Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozin

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

#### Efecto de dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### Población Pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### Metformina

##### Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento. Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

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

#### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con metformina.

Así mismo la Sala recomienda, Negar el Inserto y la Información para Prescribir Versión 4-2019, Versión en Español: Doc ID-003778913 V2.0., puesto que no se ajustan al presente concepto.

#### 3.1.9.5. PROPOFOL 1%

Expediente : 20026869  
Radicado : 20181264580 / 20191138922  
Fecha : 22/07/2019  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición: Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

Anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes. Advertencia: no se recomienda para inducción de anestesia en niños menores de dos años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004868 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 02

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en "bolus".

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia. Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (vease Advertencias y precauciones especiales).

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (véase la sección Contraindicaciones).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.



Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de "bolus" de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración

Para uso intravenoso.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.

Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.



Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

**Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:**

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

**Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:**

Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1%



MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

- Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.

Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta (Ver la sección de Posología y método de administración). Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepiléptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.

Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol.

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

### 3.1.9.6. PROPOFOL 1% MCT

Expediente : 20017881  
Radicado : 20181264584 / 20191138915  
Fecha : 22/07/2019  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.



Contraindicaciones: (Del Registro)

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes. advertencias: no se recomienda para inducción de anestesia en niños menores de dos años

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005042 emitido mediante Acta No. Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 02

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en "bolus".

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.



Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (vease Advertencias y precauciones especiales).



Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (véase la sección Contraindicaciones).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de "bolus" de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración

Para uso intravenoso.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.



Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las



condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1% MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.”

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

- Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos.

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.

Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiacepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta (Ver la sección de Posología y método de administración). Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepiléptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.



Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol.

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

### 3.1.9.7. PROPOFOL 1% MCT/LCT

Expediente : 20026858  
Radicado : 20181264586 / 20191138896  
Fecha : 22/07/2019  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S.

Composición: Cada mL de emulsión inyectable contiene 10 mg de Propofol

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable



Indicaciones: anestésico intravenoso de acción corta, adecuado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Puede utilizarse para la sedación de pacientes adultos sometidos a ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. Sedación consciente para procedimientos invasivos cortos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico.

Contraindicaciones y advertencias: presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con crup o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva. Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005044 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 02

Nueva dosificación

Posología:

Anestesia General en Adultos

Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deberá valorarse aproximadamente 20 - 40 mg cada 10 segundos) frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

La mayoría de pacientes adultos menores de 55 años probablemente requieran entre 1,5 y 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Por encima de esta edad y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con función cardíaca deteriorada, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe reducirse a un mínimo de 1 mg propofol/kg de peso corporal. Deben utilizarse menores velocidades de administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT (aproximadamente 2 ml (20 mg) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia:

La anestesia puede mantenerse ya sea mediante la perfusión continua de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o mediante repetidas inyecciones en "bolus".

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente se deben administrar dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora puede ser suficiente durante los procedimientos quirúrgicos menos estresantes tales como en cirugía invasiva menor.

En pacientes mayores, en pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes de grados ASA III y IV, puede reducirse la dosis de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT dependiendo de la gravedad de las condiciones del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones de bolus repetidas deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 - 5 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) según los requerimientos clínicos.

No debería utilizarse la administración rápida tipo bolus (única o repetida) en ancianos ya que podría producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes

No se recomienda el uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Inducción de la anestesia:

Cuando se utilice para inducir la anestesia, se recomienda que Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia.

La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal.

En niños de más de 8 años se requieren aproximadamente 2,5 mg de Propofol/Kg peso Corporal para la inducción de la anestesia Por debajo de esta edad los requisitos pueden ser mayores. La dosis inicial deberá ser de 3 mg de propofol/Kg de peso corporal. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales en etapas de 1 mg de Propofol/Kg de peso corporal.

Se recomiendan dosis menores para pacientes jóvenes de alto riesgo (grados ASA III y IV).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada dirigida (TCI) para la inducción de la anestesia general en niños.

En niños entre 1 mes y 3 años pueden requerir dosis más altas (2.5-4mg/kg de peso corporal)

Mantenimiento de la Anestesia:

Para el mantenimiento de la anestesia utilizando perfusión continua se deben administrar dosis de 9 a 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. En niños más pequeños, especialmente entre la edad de 1 mes y 3 años, los requisitos de dosis pueden ser mayores.

No hay registros de mantenimiento de la anestesia mediante inyecciones repetidas de Propofol en niños.

La dosis deberá ajustarse individualmente y poner especial atención a la necesidad de una analgesia adecuada.

La duración máxima de uso no debería exceder un tiempo de unos 60 minutos excepto cuando haya una indicación específica para un uso más largo, como por ejemplo en hipertermia maligna, donde los agentes volátiles deben evitarse.

Sedación en adultos durante los cuidados intensivos:

Cuando se usa para suministrar sedación para pacientes ventilados bajo condiciones de cuidados intensivos, se recomienda que Propofol Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sea administrado por perfusión continua. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la profundidad de sedación requerida. Normalmente se obtiene una sedación satisfactoria con la tasas de administración en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se



recomiendan velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (vease Advertencias y precauciones especiales).

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe utilizarse para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (véase la sección Contraindicaciones).

No se aconseja la administración de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Sedación para los procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos en pacientes adultos:

Para proporcionar sedación durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, las dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requieren 0,5-1 mg de propofol/kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante valoración de la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg peso corporal/h. Se puede suplementar la perfusión mediante la administración de "bolus" de 10- 20 mg (1 - 2 ml Propofol 1% Fresenius MCT/LCT) si se requiere un incremento rápido de la intensidad de la sedación.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes con grados ASA III y IV se requieren dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y deberá reducirse la velocidad de administración.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en niños mayores de 1 mes.

Las dosis y las tasas de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1 - 2 mg / kg de peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se puede lograr mediante la titulación de la infusión de Propofol Fresenius al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requieren 1.5 - 9 mg/kg/h de propofol. La infusión puede complementarse con la administración de bolos de hasta 1 mg / kg de peso corporal si se requiere un aumento rápido de la profundidad de la sedación.

En pacientes con ASA III y IV pueden requerirse dosis más bajas.

Sedación en pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

Cuando se usa para proporcionar sedación a pacientes ventilados en condiciones de cuidados intensivos, se recomienda administrar Propofol Fresenius mediante perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Por lo general, se logra una sedación satisfactoria con tasas de administración en el rango de 0,3 a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h. No se recomiendan tasas de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol / kg de peso corporal / h.

La administración de Propofol por un sistema de infusión controlada (TCI) no se recomienda para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Método de administración  
Para uso intravenoso.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede utilizarse en perfusión sin diluir o diluido

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



únicamente con soluciones para perfusión intravenosa de Glucosa al 5% o Cloruro sódico al 0,9% en frascos de vidrio para perfusión.

Durante la perfusión de Propofol al 1% (10 mg / 1 ml) Fresenius sin diluir, se recomienda utilizar equipos como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de infusión volumétricas para controlar las tasas de infusión.

Los envases deben agitarse antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones homogéneas y envases intactos.

Antes de su uso, el tapón de caucho debe limpiarse usando un pulverizador de alcohol o un algodón humedecido con alcohol. Después de su uso, los envases utilizados deben desecharse.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT es una emulsión que contiene lípidos sin conservantes antimicrobianos y puede producirse un rápido crecimiento de microorganismos.

La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringuilla estéril o un equipo de administración, inmediatamente después de romper la cápsula del vial. La administración debe iniciarse sin retraso.

Durante el período de perfusión la asepsia debe mantenerse tanto para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT como para el equipo de perfusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede mezclarse con otras soluciones para perfusión o inyección. Pero la solución de glucosa al 5% p/v, la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o cloruro sódico al 0,18% p/v y la solución de glucosa al 4% p/v pueden administrarse por la vía correspondiente agregada al lugar de la cánula.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico. Propofol 1% Fresenius MCT/LCT y cualquier equipo de perfusión que contenga Propofol 1% Fresenius MCT/LCT será utilizado en una administración única y para un solo paciente. Cualquier porción del contenido que sobre después del primer uso deberá desecharse.

El propofol también puede ser usado por Target Controlled Infusion. Debido a los diferentes algoritmos disponibles en el mercado para recomendaciones de dosis, consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir:

Durante la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétrica, para un control de la velocidad de perfusión.

Al igual que con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT sin diluir a través de un solo sistema de perfusión no deberá sobrepasar las 12 horas. Al cabo de 12 horas, la línea de perfusión y el frasco de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido:

Para la administración por perfusión de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido, las buretas, contador de gotas o bombas de perfusión volumétricas deberán usarse para controlar la velocidad de perfusión y para evitar el riesgo de una perfusión accidental incontrolada de grandes volúmenes de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT diluido. Se debe tomar en cuenta el riesgo cuando se decida la máxima dilución en la bureta.



La dilución máxima no debe exceder 1 parte de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con 4 partes de solución de glucosa 5% p/v o solución de cloruro sódico 0,9% p/v (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (manteniendo las condiciones controladas y validadas) inmediatamente antes de la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la preparación.

Para reducir el dolor en el punto de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT o puede mezclarse inmediatamente antes de usar, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Propofol 1% MCT/LCT Fresenius con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas después de la preparación.

Los relajantes musculares como atracurio y mivacurio sólo deben administrarse después del lavado del mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

Nuevo grupo etario

PROPOFOL 1% FRESENIUS MCT/LCT se utiliza para:

- Inducción y mantenimiento de anestesia general en adultos y niños de más de 1 mes de edad.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad con respiración asistida en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Sedación en adultos y niños de más de 1 mes de edad para el diagnóstico y procedimientos quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional.

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones

Condiciones en las cuales Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse:

Presión intracraneal elevada. Terapia electroconvulsiva. Niños menores de un mes. Niños de todas las edades con CRUP o epiglotitis que se encuentren en terapia intensiva.

Adminístrese con precaución a pacientes con hipovolemia, epilepsia, desórdenes metabólicos lipídicos, insuficiencia cardíaca, hepática, renal y respiratoria. Hipersensibilidad conocida al huevo o sus componentes.

Propofol no debe utilizarse para la sedación de niños y adolescentes menores de 16 años en cuidados intensivos.

Advertencias y precauciones especiales

El Propofol debe ser administrado por personas capacitadas en anestesia (o, en su caso, médicos capacitados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

Los pacientes deben ser monitoreados constantemente y las instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otras instalaciones de reanimación deben estar disponibles en todo momento. El Propofol no debe ser administrado por la persona que realiza el diagnóstico o el procedimiento quirúrgico.



Se ha reportado abuso y dependencia de Propofol, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Propofol sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra Propofol para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, los pacientes deben ser monitoreados continuamente para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Se necesita un período adecuado antes del alta del paciente para asegurar una recuperación completa después del uso de Propofol. Muy raramente, el uso de Propofol puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia postoperatoria, que puede ir acompañada de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se debe administrar el cuidado adecuado de un paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol no es generalmente detectable más allá de 12 horas. Los efectos del Propofol, el procedimiento, los medicamentos concomitantes, la edad y el estado del paciente deben considerarse al asesorar a los pacientes sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al salir del lugar de administración.
- El momento de la reanudación de tareas calificadas o peligrosas como la conducción.
- El uso de otros agentes que pueden sedar (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).
- Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía desde unas pocas horas hasta varios días.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes ancianos, debilitados, hipovolémicos o epilépticos o pacientes con trastornos de conciencia Propofol 1% Fresenius MCT/LCT debe ser administrado con precaución con una velocidad lenta (Ver la sección de Posología y método de administración). Antes de la administración de Propofol Fresenius MCT/LCT debe compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico se debe comprobar que el paciente ha recibido tratamiento antiepiléptico.

Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos puede aumentar el riesgo de crisis.

Propofol 1% Fresenius MCT/LCT no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada u otras enfermedades miocárdicas graves excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

Propofol carece de actividad vagolítica y puede aumentar el riesgo de vagotonía relativa. Se ha asociado con episodios de bradicardia (ocasionalmente profunda) así como con asístole. Debe considerarse la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde es probable que predomine el tono vagal o cuando Propofol 1% Fresenius MCT/LCT se use junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

Su uso no está recomendado junto con terapia electroconvulsiva.

Nuevas interacciones

Uso de otros medicamentos:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Propofol 1% Fresenius MCT/LCT puede usarse en combinación con otros medicamentos para la anestesia (premedicamentos, anestésicos inhalatorios, analgésicos, relajantes musculares, anestésicos locales). Se han notificado interacciones graves con estos medicamentos. Algunos de estos medicamentos actúan centralmente pudiendo producir un efecto depresor respiratorio y circulatorio, esto conduce a intensificar los efectos cuando se administra conjuntamente con Propofol 1% MCT/LCT.

Cuando la anestesia general se realiza conjuntamente con anestesia regional puede requerirse dosis menores de Propofol 1% Fresenius MCT/LCT.

El uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolonga la anestesia y reduce el ritmo respiratorio.

Después de premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedantes de Propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede producirse una mayor incidencia de mayor duración de apnea.

Debe tenerse en cuenta que el uso concomitante de Propofol junto con productos medicinales para premedicación, agentes inhalatorios, o agentes analgésicos puede potenciar la anestesia y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso (e. alcohol, anestésicos generales, analgésicos, narcóticos) puede producir una intensificación de sus efectos sedantes. Cuando se combina Propofol 1% Fresenius MCT/LCT con agentes depresores centrales administrados parenteralmente, se puede producir una grave depresión respiratoria y cardiovascular.

Después de la administración de Fentanilo, el nivel sanguíneo de Propofol puede verse incrementado temporalmente con un aumento del nivel de apnea.

Puede producirse bradicardia o fallo cardíaco después de tratamiento con suxametonio o neostigmina.

Se ha descrito Leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción anestésica con Propofol en pacientes tratados con Rifampicina.

Se ha observado una necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman Valproato cuando se usan concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de Propofol.

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

**3.1.9.8. DUROGESIC® 100 µg/h  
DUROGESIC® 75 µg/h  
DUROGESIC® 12 µg/h  
DUROGESIC® 25 µg/h  
DUROGESIC® 50 µg/h**

Expediente : 58931 / 58930 / 20035351 / 53512 / 58929

Radicado : 20191208751 / 20191208749 / 20191208722 / 20191208727 / 20191208746

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 23/10/2019  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada parche transdérmico de 42 cm<sup>2</sup> contiene 16.8 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 100 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm<sup>2</sup> contiene 12.6 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 75 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm<sup>2</sup> contiene 2.1 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 12 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm<sup>2</sup> contiene 4.2 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 25 µg en 1 hora.
- Cada parche transdérmico de 42 cm<sup>2</sup> contiene 8.4 mg de Fentanilo con una liberación nominal de 50 µg en 1 hora.

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico

Indicaciones:

Analgésico narcótico.

Adultos: fentanil parches está indicado en dolor crónico intenso que sólo puede ser controlado adecuadamente con analgésicos opioides.

Niños: fentanil parches está indicado en el control a largo plazo del dolor crónico intenso en adolescentes y niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.

- grave deterioro del sistema nervioso central.
- dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.
- depresión respiratoria grave.
- en pacientes con asma bronquial aguda o severa.
- en pacientes que hayan tenido o se sospeche ileo paralítico.

Nuevas advertencias y precauciones

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

Durogesic® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No cortar los parches de durogesic®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de durogesic® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de durogesic® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos.

Se recomienda usar durogesic® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. (ver sección posología y administración: selección de la dosis inicial, posología-adultos y posología-población pediátrica).

#### Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con durogesic®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de durogesic®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de durogesic® (ver sección sobredosis, relacionado a la depresión respiratoria).

Los fármacos activos del sistema nervioso central (snc) pueden aumentar la depresión respiratoria (ver sección interacciones).

#### Enfermedad pulmonar crónica

Durogesic® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

#### Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave).

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de durogesic® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

#### Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

Durogesic® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co2 como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. Durogesic® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

#### Enfermedad cardíaca



Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

#### Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis de durogesic® reducida si es necesario (ver sección propiedades farmacocinéticas).

#### Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha evaluado en esta población de pacientes (ver sección propiedades farmacocinéticas).

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

#### Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de durogesic® debe ser ajustada si es necesario.

Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de durogesic® aumentó los valores medios de auc de fentanilo en un 120% y los valores medios de cmax en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de durogesic® a fuentes externas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

#### Síndrome de la serotonina

Se advierte tener precaución cuando se co-administra durogesic® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (irsn) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la monoamino oxidasa [imao]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia,



descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con durogesic® debe ser discontinuado.

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones con inhibidores del cyp3a4:

El uso concomitante de durogesic® con los inhibidores del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del cyp3a4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca.

Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo durogesic® e inhibidores del cyp3a4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado (ver sección interacciones).

Depresores del sistema nervioso central (snc), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de durogesic® con depresores del snc, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de snc, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de durogesic® con un depresor de snc, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación (ver sección interacciones).

Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche (ver sección sobredosis).

Uso en pacientes ancianos

Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben durogesic®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento



crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con durogesic® debe ser suspendido.

#### Uso en niños

Durogesic® no se estudió en niños menores de 2 años de edad. Durogesic® solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o mayores con tolerancia a los opioides (ver sección posología y administración).

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de durogesic® (ver sección instrucciones de uso, manipulación y eliminación) y monitorear de cerca la adherencia del parche.

#### Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir

##### Embarazo

No hay datos adecuados del uso de durogesic® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado alguna toxicidad reproductiva (ver sección, información no clínica). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos, aunque el fentanilo como anestésico iv se ha encontrado que atraviesa la placenta durante el embarazo en humanos.

En recién nacidos, se ha reportado síndrome de abstinencia neonatal con el uso crónico materno de durogesic® durante el embarazo. Durogesic® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se recomienda el uso de durogesic® durante el parto debido a que no debe usarse en el manejo del dolor agudo o post-operatorio (ver sección contraindicaciones).

Además, dado que fentanilo atraviesa la placenta, el uso de durogesic® durante el parto podría producir depresión respiratoria en el recién nacido.

##### Lactancia

El fentanilo se excreta por la leche humana y puede causar sedación/depresión respiratoria en el infante amamantado. Por lo tanto, no se recomienda el uso de durogesic® en mujeres en periodo de lactancia.

#### Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas

Durogesic® puede afectar la capacidad física y/o mental requerida para la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir un carro u operar máquinas

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 11 de Julio 2019
- Información para Prescribir Versión 11 de Julio 2019

#### Nueva dosificación

#### Posología y administración

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de DUROGESIC® debe ser individualizada basada en el estado del paciente y debe ser evaluada a intervalos regulares después de la aplicación. Se debe utilizar la menor dosis efectiva. Los parches están diseñados para liberar aproximadamente 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h de fentanilo a la circulación sistémica, el cual representa alrededor de 0.3, 0.6, 1.2, 1.8 y 2.4 mg por día (ver sección *Forma Farmacéutica y Concentraciones*), respectivamente.

#### Selección de la dosis inicial

La dosis inicial adecuada de DUROGESIC® debe estar basada en el uso actual de opioides del paciente. Se recomienda que DUROGESIC® se use en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerarse son la condición general actual y el estado médico del paciente, incluyendo el tamaño del cuerpo, la edad y el grado de debilitamiento, así como el grado de tolerancia a los opioides.

#### Posología – Adultos

##### Pacientes con tolerancia a los opioides

Para pasar a los pacientes con tolerancia a los opioides desde los opioides orales o parenterales a DUROGESIC® consulte la Conversión de potencia equianalgésica a continuación. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 o de 25 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos complementarios.

##### Pacientes sin tratamiento previo con opioides

La experiencia clínica con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides es limitada. En la circunstancia en la cual se considere apropiada la terapia con DUROGESIC® en pacientes sin tratamiento previo con opioides, se recomienda que estos pacientes sean titulados con dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol y codeína) para obtener una dosis equianalgésica relativa a DUROGESIC® con una velocidad de liberación de 12 mcg/h. Los pacientes luego pueden pasar a DUROGESIC® 12 mcg/h. La dosis puede ser subsecuentemente ajustada incrementándola o disminuyéndola, si se requiere, en incrementos de 12 mcg/h para conseguir la dosis más baja adecuada de DUROGESIC® dependiendo de la respuesta y los requerimientos analgésicos complementarios.

#### Conversión de potencia equianalgésica

1. Calcular la necesidad analgésica en las 24 horas previas.
2. Convertir esta cantidad a la dosis de morfina oral equianalgésica usando la Tabla 1. Todas las dosis intramusculares (IM) y orales de este cuadro se consideran equivalentes a 10 mg de morfina IM en efecto analgésico.
3. Para derivar la dosis de DUROGESIC® correspondiente a la dosis de 24 horas de morfina equianalgésica calculada, usar la conversión de la dosis de la Tabla 2 o la conversión de la dosis de la tabla 3 según se indica a continuación.
  - a. La Tabla 2 es para pacientes adultos que tienen una necesidad de rotación o conversión desde otro régimen con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 150:1 aproximadamente).
  - b. La Tabla 3 es para pacientes adultos que están en un régimen estable y bien tolerado con opioides (índice de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico equivalente a 100:1 aproximadamente).

Tabla 1: Conversión de potencia equianalgésica



Nombre del fármaco	Dosis equianalgésica (mg)	
	IM*	ORAL
morfina	10	30 (asumiendo dosis repetidas)**
hidromorfona	1.5	7.5
metadona	10	20
oxicodona	15	30
levorfanol	2	4
oximorfona	1	10 (rectal)
diamorfina	5	60
petidina	75	-
codeína	130	200
buprenorfina	0.4	0.8 (sub-lingual)
tramadol	100	120

\* Basada en estudios de dosis única en los que se comparó una dosis IM de cada fármaco mencionado con morfina para establecer la potencia relativa. Las dosis orales son aquellas recomendadas cuando se cambia desde una vía parenteral a una oral.

\*\* La potencia oral/IM para la morfina está basada en la experiencia clínica en pacientes con dolor crónico.

Referencia: Adaptado de Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985; 313 (2): 84-95 y McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabla 2: Dosis recomendada de inicio de DUROGESIC® basado en la dosis oral diaria de morfina<sup>1</sup>

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
< 90	12
90-134 (para adultos)	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

<sup>1</sup> En estudios clínicos esos rangos de dosis oral diaria de morfina fueron usados como una base para la conversión a DUROGESIC®

Tabla 3: Dosis inicial recomendada de DUROGESIC® basada en la dosis oral diaria de morfina (para pacientes con terapia estable y bien tolerada a los opioides)



Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC® (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

No se puede realizar la evaluación inicial del máximo efecto analgésico de DUROGESIC® antes de que el parche sea utilizado durante 24 horas. Este retraso se debe al incremento gradual de la concentración sérica de fentanilo en las 24 horas siguientes a la aplicación inicial del parche.

Por lo tanto, la terapia analgésica previa se debe eliminar gradualmente después de la aplicación inicial de la dosis hasta que obtener la eficacia analgésica con DUROGESIC®.

#### Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento

##### General

- Reemplazar el parche cada 72 horas.
- Si es necesario reemplazar el parche (por ejemplo, el parche se cae) antes de las 72 horas, aplicar un parche de la misma concentración en un sitio diferente de la piel. Esto puede conllevar al incremento de las concentraciones séricas, por lo tanto, monitorear de cerca al paciente.
- Se puede utilizar más de un parche de DUROGESIC® para dosis mayores a 100 mcg/hora.
- En cualquier momento durante el tratamiento, un paciente puede requerir dosis complementarias periódicas de un analgésico de acción corta contra el dolor "irruptivo". Algunos pacientes pueden requerir métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando las dosis de DUROGESIC® exceda los 300 mcg/h.

##### Primera aplicación del parche

Si la analgesia no es suficiente durante la primera aplicación:

- Reemplazar el parche de DUROGESIC® con un parche de la misma dosis después de 48 horas  
o
- Incrementar la dosis cuando se aplique un nuevo parche después de 72 horas

##### Ajuste de la dosis

- Ajustar la dosis individualmente basado en el uso diario promedio de analgésicos complementarios hasta lograr un balance entre la eficacia y tolerabilidad del analgésico.



- Está disponible la concentración de 12 mcg/h para ajustar dosis. El ajuste de la dosis normalmente es en incrementos de 12 mcg/h o 25 mcg/h, aunque se deben tener en cuenta los requisitos del analgésico complementario ( morfina oral 45/90 mg/día  $\approx$  12/25 mcg/h de DUROGESIC<sup>®</sup>) y el estado de dolor del paciente.
- Después de un incremento de dosis, pueden pasar hasta 6 días para que el paciente alcance un equilibrio con el nuevo nivel de dosis. Por lo tanto, después de un incremento de dosis, los pacientes deben usar el parche de mayor dosis en dos aplicaciones cada 72 horas antes de incrementar más la dosis.

Terapia de mantenimiento

- Los principios descritos anteriormente en la sección General son aplicables durante la terapia de mantenimiento.

Posología - Población pediátrica

DUROGESIC<sup>®</sup> sólo debe ser administrado a pacientes pediátricos (de 2 a 16 años de edad) con tolerancia a los opioides que ya estén recibiendo al menos equivalente a 30 mg de morfina oral por día. Para pasar a los pacientes pediátricos desde opioides orales o parenterales a DUROGESIC<sup>®</sup>, consultar la Conversión de potencia equianalgésica (Tabla 1) y la dosis recomendada de DUROGESIC<sup>®</sup> basada en la dosis oral de morfina diaria (Tabla 4).

Tabla 4: Dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> recomendada basada en la dosis oral de morfina diaria

Morfina oral de 24 horas (mg/día)	Dosis de DUROGESIC <sup>®</sup> (mcg/h) <sup>1</sup>
30-44	12
45-134	25

<sup>1</sup> La conversión a dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> mayores a 25 mcg/h es igual para pacientes pediátricos que para pacientes adultos (ver Tabla 2).

Discontinuación de DUROGESIC<sup>®</sup>

Si es necesaria la discontinuación de DUROGESIC<sup>®</sup>, el reemplazo con otros opioides debe ser gradual, iniciando a una dosis baja y aumentando lentamente. Esto se debe a que mientras las concentraciones de fentanilo disminuyen gradualmente después de retirar DUROGESIC<sup>®</sup>, toma 20 horas o más para que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyan al 50%. En general, la discontinuación de la analgesia con opioides debe ser gradual con el fin de evitar los síntomas de abstinencia. Hubo reportes de que la discontinuación rápida de los analgésicos opioides, en quienes dependen físicamente de los opioides, causaron síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolable.

Los síntomas de abstinencia a los opioides (ver sección *Reacciones Adversas*) son posibles en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis. La tabla 1, tabla 2 y tabla 3 no deben de ser usadas para convertir desde DUROGESIC<sup>®</sup> a otras terapias para evitar sobreestimar la nueva dosis analgésica y potencialmente causar sobredosis.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.



Dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.

DUROGESIC® está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

- Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.
- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Los pacientes que han experimentado eventos adversos graves deben ser monitoreados por lo menos 24 horas después de retirar durogesic®, o más, según lo dictaminen los síntomas clínicos, ya que las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente y se reducen alrededor del 50%, 20 a 27 horas más tarde.

DUROGESIC® se debe mantener fuera del alcance de los niños antes y después de su uso.

No cortar los parches de DUROGESIC®. No se debe usar un parche que ha sido dividido, cortado o dañado en cualquier forma.

Estados sin tratamiento previo con opioides y sin tolerancia a los opioides.

El uso del sistema transdérmico de DUROGESIC® en el paciente sin tratamiento previo con opioides ha sido asociado con casos muy raros de depresión respiratoria significativa y/o muerte cuando se usó como terapia inicial con opioides. El potencial de hipoventilación grave o que pone en riesgo la vida existe incluso si se usa la dosis más baja del sistema transdérmico de DUROGESIC® en la terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo con opioides, especialmente en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal. La tendencia de desarrollo de tolerancia varía ampliamente entre individuos. Se recomienda usar DUROGESIC® en pacientes que han demostrado tolerancia a los opioides. (Ver sección Posología y Administración: Selección de la dosis inicial, Posología-Adultos y Posología-Población Pediátrica).

Depresión respiratoria

Como con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con DUROGESIC®; los pacientes deben ser observados para estos efectos. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche de DUROGESIC®. La incidencia de depresión respiratoria aumenta a medida que aumenta la dosis de DUROGESIC®. Los fármacos activos del sistema nervioso central (SNC) pueden aumentar la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como síndromes de apnea del sueño (incluyendo apnea central del sueño [CSA, por sus siglas en inglés]) e hipoxia (incluyendo hipoxia relacionada con el sueño) (ver sección Reacciones adversas). El uso de opioides incrementa el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. Evaluar a los pacientes de forma continuada para identificar la aparición de una nueva apnea del sueño o un empeoramiento de una apnea del sueño existente. En estos pacientes, considerar la reducción o suspender el tratamiento con opioides, si corresponde, utilizando las mejores prácticas para la reducción de los opioides.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Enfermedad pulmonar crónica

DUROGESIC® puede tener efectos adversos más severos en pacientes con enfermedad obstructiva crónica u otro tipo de enfermedad pulmonar. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el flujo respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

### Dependencia del fármaco y potencial de abuso

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y dependencia fisiológica tras la administración repetida de los opioides. Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedente personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión grave). No discontinuar abruptamente DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de los opioides. Hubo reportes que la reducción rápida de DUROGESIC® en un paciente físicamente dependiente de opioides puede causar síntomas de abstinencia grave y dolor incontrolable.

Se puede abusar de fentanilo de una manera similar a otros agonistas de los opioides. El abuso o el mal uso intencional de DUROGESIC® puede producir sobredosis y/o muerte. Los pacientes con mayor riesgo de abuso de opioides pueden incluso ser tratados apropiadamente con formulaciones de opioides de liberación modificada; sin embargo, estos pacientes requerirán monitoreo de los signos del mal uso, abuso o adicción.

### Condiciones del sistema nervioso central incluyendo incremento de la presión intracraneal

DUROGESIC® debe ser usado con precaución en los pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, trastornos de la conciencia o coma. DUROGESIC® se debe usar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

### Enfermedad cardíaca

Fentanilo puede producir bradicardia y debe por lo tanto ser administrado con precaución a los pacientes con bradiarritmias.

### Insuficiencia hepática

Debido a que fentanilo se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia hepática podría retrasar su eliminación. Si los pacientes con insuficiencia hepática reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y se debe reducir la dosis si es necesario

### Insuficiencia renal

Menos del 10% de fentanilo sin modificaciones se excreta por el riñón y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos eliminados por el riñón. Si los pacientes con insuficiencia renal reciben DUROGESIC®, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de fentanilo en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución ya que la farmacocinética del fentanilo no se ha evaluado en esta población de pacientes

El tratamiento solamente debe considerarse si los beneficios superan los riesgos.

### Fiebre/aplicación externa de calor

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones séricas de fentanilo pueden aumentar alrededor de un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por lo tanto, los pacientes con fiebre deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los opioides y la dosis de DUROGESIC® debe ser ajustada si es necesario.



Existe un potencial de los aumentos de la liberación de fentanilo del sistema dependiente de la temperatura produciendo posible sobredosis y muerte. Un ensayo de farmacología clínica realizado en sujetos adultos sanos ha demostrado que la aplicación de calor sobre el sistema de DUROGESIC® aumentó los valores medios de AUC de fentanilo en un 120% y los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  en un 61%.

Se debe advertir a todos los pacientes evitar la exposición del sitio de aplicación de DUROGESIC® a fuentes externas directas de calor como compresas de calor, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceadoras, baño de sol intenso, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de hidromasaje calientes.

#### Síndrome de la serotonina

Se advierte tener precaución cuando se co-administra DUROGESIC® con fármacos que afectan los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica.

El desarrollo de un síndrome de la serotonina que potencialmente pone en riesgo la vida puede ocurrir con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Norepinefrina (IRSN) y con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo Inhibidores de la Monoamino Oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada.

El síndrome de la serotonina puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha del síndrome de la serotonina, el tratamiento con DUROGESIC® debe ser discontinuado.

#### Interacciones con otros medicamentos

##### Interacciones con inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de DUROGESIC® con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo lo cual puede aumentar o prolongar los efectos adversos y terapéuticos y puede causar depresión respiratoria grave. En esta situación es apropiado el monitoreo cercano y la observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fentanilo transdérmico e inhibidores del CYP3A4 a menos que el paciente sea monitoreado de cerca. Los pacientes, en especial aquellos que están recibiendo DUROGESIC® e inhibidores del CYP3A4, deben ser monitoreados por los signos de depresión respiratoria y debe realizarse el ajuste de la dosificación si está justificado

Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales:

El uso concomitante de DUROGESIC® con depresores del SNC, incluyendo alcohol, benzodiazepinas y algunas drogas ilegales, puede incrementar desproporcionadamente los efectos depresores de SNC, como sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es clínicamente necesario el uso concomitante de DUROGESIC® con un depresor de SNC, prescribir las dosis más bajas efectivas y la duración mínima para ambos fármacos, y siga al paciente de cerca por los signos de depresión respiratoria y sedación



#### Exposición accidental por transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de quien no usa el parche (particularmente niños), mientras se comparte una cama o está en contacto físico cercano con un usuario del parche, puede producir una sobredosis por opioides a quien no usa el parche. Los pacientes deben ser advertidos que, si ocurre una transferencia accidental del parche, el parche transferido debe ser removido inmediatamente de la piel de quien no usa el parche

#### Uso en pacientes ancianos

Datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden tener la depuración reducida, una vida media prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. Si los pacientes ancianos reciben DUROGESIC<sup>®</sup>, deben ser observados cuidadosamente por los signos de toxicidad por fentanilo y la dosis reducida si es necesario

#### Tracto gastrointestinal

Los opioides incrementan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación resultante del tiempo de tránsito gastrointestinal puede ser responsable del efecto constipador del fentanilo. Los pacientes deben ser advertidos sobre las medidas para prevenir el estreñimiento y el uso profiláctico de laxantes debe ser considerado. Se debe tener precaución adicional en los pacientes con estreñimiento crónico. Si se sospecha o se presenta íleo paralítico, el tratamiento con DUROGESIC<sup>®</sup> debe ser suspendido.

#### Uso en niños

DUROGESIC<sup>®</sup> no se estudió en niños menores de 2 años de edad. DUROGESIC<sup>®</sup> solo debe ser administrado a niños de 2 años de edad o mayores con tolerancia a los opioides.

Para evitar la ingestión accidental de los niños, tener cuidado al elegir el sitio de aplicación de DUROGESIC<sup>®</sup> y monitorear de cerca la adherencia del parche.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones Adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de fentanilo basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con fentanilo no puede establecerse de forma fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Datos de estudios clínicos

La seguridad de DUROGESIC<sup>®</sup> fue evaluada en 216 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (FEN-EMA-1) de DUROGESIC<sup>®</sup>. Estos sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> y proporcionaron datos de seguridad. Este estudio examinó pacientes mayores de 40 años de edad con dolor severo inducido por osteoartritis de cadera o rodilla y que requerían y esperaban por el reemplazo de la articulación. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas con DUROGESIC<sup>®</sup> ajustando hasta el control adecuado del dolor iniciando desde 25 mcg/h hasta una dosis máxima de 100 mcg/h en incrementos de 25 mcg/h. Las reacciones



adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con DUROGESIC<sup>®</sup> y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con DUROGESIC<sup>®</sup> y con una incidencia superior a la de los sujetos tratados con el placebo en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de DUROGESIC<sup>®</sup>

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC <sup>®</sup> % (N=216)	Placebo % (N=200)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Anorexia	4.6	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10.2	6.5
Depresión	1.4	0
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	19.0	2.5
Mareo	10.2	4.0
Trastornos del oído y el laberinto		
Vértigo	2.3	0.5
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	3.7	1.0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	40.7	16.5
Vómitos	25.9	2.5
Estreñimiento	8.8	1.0
Dolor abdominal superior	2.8	1.5
Boca seca	2.3	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	6.5	1.0
Prurito	3.2	2.0
Erupción	1.9	1.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	4.2	1.5
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	6.5	3.0
Sensación de frío	6.5	2.0
Malestar	3.7	0.5
Astenia	2.3	0
Edema periférico	1.4	1.0

Las reacciones adversas no reportadas en la Tabla 5 que fueron reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con DUROGESIC<sup>®</sup> (N=1854) en 11 estudios clínicos de DUROGESIC<sup>®</sup> usado para el tratamiento del dolor crónico maligno o no maligno (que incluye el estudio FEN-EMA-1) se muestran en la Tabla 6. Todos los sujetos tomaron al menos una dosis de DUROGESIC<sup>®</sup> y proporcionaron datos de seguridad.

Tabla 6: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con DUROGESIC<sup>®</sup> en 11 estudios clínicos de DUROGESIC<sup>®</sup>

Clasificación por sistema/órgano	DUROGESIC <sup>®</sup> %
----------------------------------	-----------------------------

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	(N=1854)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	1.0
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	2.5
Estado de confusión	1.7
Alucinaciones	1.2
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	11.8
Temblor	2.6
Parestesia	1.8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.6
Dolor abdominal	2.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritema	1.2
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	1.4

Las reacciones adversas reportadas por <1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® (N=1854) en el conjunto de datos del estudio clínico descrito anteriormente se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas por <1% de los sujetos tratados con DUROGESIC® en 11 estudios clínicos de DUROGESIC®

Clasificación por sistema/órgano
Reacción Adversa
Trastornos psiquiátricos
Desorientación
Estado de ánimo eufórico
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Trastornos oculares
Miosis
Trastornos cardiacos
Cianosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales
Subíleo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Dermatitis
Dermatitis alérgica
Dermatitis de contacto
Eczema
Trastorno de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Contracciones musculares
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas
Disfunción eréctil
Disfunción sexual

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Dermatitis en el sitio de aplicación
Eczema en el sitio de aplicación
Hipersensibilidad en el sitio de aplicación
Reacción en el sitio de aplicación
Síndrome de abstinencia del fármaco
Enfermedad similar a la influenza

Todas las reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® (2-18 años; N=289) de 3 estudios clínicos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos pediátricos tratados con DUROGESIC® en 3 estudios clínicos de DUROGESIC

Clasificación por sistema/órgano Reacción Adversa	DUROGESIC® % (N=289)
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	3.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Anorexia	3.8
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	5.5
Ansiedad	3.8
Depresión	2.1
Alucinaciones	1.7
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	16.3
Somnolencia	5.2
Mareo	2.1
Temblor	2.1
Hipoestesia	1.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Depresión respiratoria	1.0
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	33.9
Náuseas	23.5
Estreñimiento	13.5
Diarrea	12.8
Dolor abdominal	8.7
Dolor abdominal superior	3.8
Boca seca	2.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	12.8
Erupción	5.9
Hiperhidrosis	3.5
Eritema	3.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Espasmos musculares	1.7
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	3.1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Edema periférico	4.5

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga	2.1
Reacción en el sitio de aplicación	1.4
Astenia	1.4

Datos de Post-comercialización

Las reacciones adversas de reportes espontáneos durante la experiencia post-comercialización mundial, incluyendo todas las indicaciones con DUROGESIC® que cumplieron con el criterio límite se incluyen en la Tabla 9. Las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común	≥1/10
Común	≥1/100 y <1/10
Poco común	≥1/1000 y <1/100
Raro	≥1/10000 y <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan las tasas de reporte para las reacciones adversas de reportes espontáneos, y no representan estimaciones más precisas que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 9: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DUROGESIC® por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmune	
Muy raro	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	
Muy raro	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raro	Convulsiones (incluyendo convulsiones clónicas y convulsión gran mal), amnesia, depresión del nivel de conciencia, pérdida de conciencia, síndrome de apnea del sueño.
Trastornos oculares	
Muy raro	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Muy raro	Taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	
Muy raro	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raro	Dificultad respiratoria, apnea, bradipnea, hipoventilación, disnea (ver sección Sobredosis para información adicional sobre eventos relacionados con la

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	depresión respiratoria), hipoxia.
Trastornos gastrointestinales	
Muy raro	Ileo, dispepsia
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	
Muy raro	Deficiencia de andrógenos
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Muy raro	Sensación de cambio de la temperatura corporal, pirexia, erosión en el lugar de la aplicación, úlcera en el lugar de la aplicación.

Como ocurre con otros analgésicos opioides, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica con el uso repetido de DUROGESIC®.

Síntomas de abstinencia a opioides (como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y escalofríos) son posibles en algunos pacientes después de la conversión de su analgésico opioide previo a DUROGESIC® o si se suspende repentinamente la terapia. Hubo reportes muy raros de recién nacidos que experimentaron síndrome de abstinencia neonatal cuando las madres usaron DUROGESIC® en forma crónica durante el embarazo

Nuevas interacciones

Interacciones

Basado en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, fentanilo exhibe un potencial para las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los diferentes tipos de interacciones, recomendaciones generales asociadas y listas de ejemplos se detallan a continuación. Estas listas de ejemplos no son exhaustivas y, por lo tanto, se recomienda consultar la información para prescribir de cada fármaco que se coadministra con fentanilo para información relacionada con las vías de interacción, posibles riesgos y acciones específicas a ser consideradas con respecto a la coadministración.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	
Depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	El uso concomitante con DUROGESIC® puede incrementar de forma desproporcionada los efectos depresores del SNC. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de depresores del SNC, incluyendo alcohol y algunas drogas ilegales y DUROGESIC® (ver sección Advertencias y precauciones). El uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con DUROGESIC® requiere monitoreo cercano y observación.
Ejemplos	Otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo benzodiazepinas y otros sedantes/ hipnóticos, opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares esqueléticos,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	antihistamínicos sedantes, y alcohol y algunas drogas ilegales.
<b>Inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO)</b>	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	Se han reportado interacciones severas e impredecibles con IMAO, que involucran la potenciación de los efectos del opioide o la potenciación de los efectos serotoninérgicos.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de IMAOs y DUROGESIC® (ver sección Advertencias y precauciones). No se recomienda el uso de DUROGESIC® en pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días después de la discontinuación del tratamiento con IMAOs.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina y linezolida (ver sección Fármacos serotoninérgicos)
<b>Fármacos serotoninérgicos</b>	
Mecanismo	Efecto farmacodinámico aditivo o sinérgico
Impacto clínico	La coadministración de fentanilo con un agente serotoninérgico puede incrementar el riesgo del síndrome de la serotonina, una condición potencialmente mortal.
Intervención	Utilizar concomitantemente con precaución. Observar cuidadosamente al paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y al ajustar la dosis (ver sección Advertencias y precauciones).
Ejemplos	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRNS), antidepresivos tricíclicos (ATc), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT <sub>3</sub> , y fármacos que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y algunos relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, metaxalona).

<b>INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS</b>	
<b>Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)</b>	
Mecanismo	Inhibición del metabolismo de fentanilo, ya que fentanilo es metabolizado principalmente por el CYP3A4.
Impacto clínico	El uso concomitante de DUROGESIC® con un inhibidor del CYP3A4 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Se espera que el grado de interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 sea mayor que con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4. Se han reportado casos de depresión respiratoria grave después de la coadministración de inhibidores del CYP3A4 con fentanilo transdérmico, incluyendo un caso fatal después de la coadministración con un inhibidor moderado del CYP3A4.  Se desconoce el grado de las interacciones de los inhibidores del CYP3A4 con la administración a largo plazo de fentanilo transdérmico, pero puede ser mayor



	<p>que con la administración intravenosa a corto plazo. Después de la coadministración de inhibidores débiles, moderados o potentes del CYP3A4 con la administración intravenosa a corto plazo de fentanilo, las disminuciones de la depuración de fentanilo generalmente fueron <math>\leq 25\%</math>, sin embargo, con ritonavir (un inhibidor potente del CYP3A4), la depuración de fentanilo disminuyó en promedio 67 %.</p>
Intervención	<p>No se recomienda el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 y DUROGESIC<sup>®</sup>, a menos de que los beneficios superen el alto riesgo de los efectos adversos.</p> <p>Por lo general, un paciente debe esperar por lo menos 2 días después de suspender el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4 antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC<sup>®</sup>, ya que la duración de la inhibición varía. La información del producto del inhibidor del CYP3A4 debe consultarse para la vida media de la sustancia activa y la duración del efecto inhibidor antes de aplicar el primer parche de DUROGESIC<sup>®</sup>.</p> <p>Un paciente tratado con DUROGESIC<sup>®</sup> debe esperar por lo menos 1 semana después de retirar el último parche antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de DUROGESIC<sup>®</sup> con un inhibidor del CYP3A4, se necesita monitorear de cerca los signos o síntomas de los efectos terapéuticos incrementados o prolongados y los efectos adversos de fentanilo (en particular depresión respiratoria), y la dosificación de DUROGESIC<sup>®</sup> debe reducirse o suspenderse como se considere necesario.</p>
Ejemplos	<p>Amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina, verapamilo y voriconazol.</p>
Inductores del CYP3A4	
Mecanismo	<p>Inducción del metabolismo de fentanilo, ya que el fentanilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4.</p>
Impacto clínico	<p>El uso concomitante de fentanilo transdérmico con inductores del CYP3A4 puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y una disminución del efecto terapéutico.</p> <p>Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y esto puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos, y puede causar depresión respiratoria grave.</p>
Intervención	<p>Puede requerirse un ajuste de la dosis de DUROGESIC<sup>®</sup>. Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4, se debe realizar un monitoreo cuidadoso y un ajuste de la dosis si es necesario.</p>
Ejemplos	<p>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina</p>



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

**3.1.9.9. AVELOX® COMPRIMIDOS  
AVELOX® IV SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg / 250 mL**

Expediente : 19902058 / 19924029  
Radicado : 20191211748 / 20191211751  
Fecha : 28/10/2019  
Interesado : Bayer S.A

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 400 mg de Moxifloxacino
- Cada 100 mL de solución inyectable contiene 160 mg de Moxifloxacino

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con infecciones del tracto respiratorio superior e inferior como: sinusitis agudas, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad. Infecciones cutáneas y tejidos blandos; infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como las de los abscesos.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con avelox, se requerirá tratamiento médico (p. Ej., tratamiento del choque).

Se ha demostrado que avelox prolonga el intervalo qt del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo qtc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo qtc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo qt. Como la magnitud de la prolongación del

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intervalo qt puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo qtc. La prolongación del qt puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con avelox no hubo morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo qtc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases ia (p. Ej., quinidina, procainamida) o iii (p. Ej., amiodarona, sotalol).

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacino en el intervalo qt para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo qt como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación preexistente del qt en estos pacientes
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el qtc.

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Se han reportado casos de reacciones cutáneas ampollosas con avelox como el síndrome de stevens-johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas y/o en las mucosas.

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con quinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del snc, los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Durante el tratamiento con quinolonas, inclusive moxifloxacino, pueden producirse inflamaciones y roturas tendinosas, especialmente en los pacientes ancianos y en los tratados simultáneamente con corticosteroides. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios



meses después de finalizar la terapia. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes interrumpirán el tratamiento y colocarán la(s) extremidad(es) afectada(s) en reposo.

Se ha demostrado que las quinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en los pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados, no se ha observado fotosensibilidad con avelox. Además, desde que se comercializó por primera vez no ha habido evidencia clínica de que avelox cause reacciones de fotosensibilidad. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que eviten la exposición prolongada a la radiación uv o a la luz solar.

No se recomienda el tratamiento con avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. Ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por sarm. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al sarm, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado.

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente avelox.

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por neisseria gonorrhoeae resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse n. Gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir n. Gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a n. Gonorrhoeae (p. Ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

#### Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de avelox. En los pacientes tratados con avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

Población pediátrica: avelox no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de avelox en niños menores de 6 años.



## Embarazo y lactancia

### Embarazo

No se ha establecido el uso seguro de avelox® en el embarazo humano. Se han descrito lesiones articulares reversibles en niños tratados con algunas quinolonas, sin embargo, este efecto no se ha notificado que ocurra en fetos expuestos. Estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

En consecuencia, el uso de avelox está contraindicado durante el embarazo.

### Lactancia

Como con otras quinolonas, se ha demostrado que avelox causa lesiones en los cartílagos de las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. La evidencia preclínica indica que pequeñas cantidades de moxifloxacin pueden secretarse en la leche humana.

No hay datos disponibles sobre lactantes o mujeres lactantes. Por tanto, está contraindicado el uso de moxifloxacin en las mujeres lactantes.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y el usar maquinaria

Las fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacin, debido a las reacciones en el SNC y a alteraciones de la visión, pueden ocasionar un deterioro de la capacidad del paciente para conducir y usar maquinaria.

### Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión 22 de 10 de mayo de 2019

### Nueva dosificación

### Posología y método de administración

#### Método de administración

#### Comprimido recubierto:

Los comprimidos recubiertos se deben deglutir enteros, con cantidad suficiente de líquidos y pueden tomarse independientemente de las comidas.

#### Solución para infusión:

La solución para infusión se debe infundir intravenosamente durante 60 minutos.

< El material del empaque primario de la solución para infusión debe tener la información "Infundir durante un periodo de 60 minutos". >

La solución para infusión puede administrarse directamente o mediante un tubo en T junto con soluciones de infusión compatibles.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables con la solución para infusión de Avelox durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente y, por tanto, pueden considerarse compatibles con la solución para infusión de Avelox:

Agua para inyección  
Cloruro de sodio al 0.9%  
Cloruro de sodio 1 molar  
Glucosa al 5%  
Glucosa al 10%  
Glucosa al 40%  
Xilitol al 20%  
Solución de Ringer  
Solución de Ringer lactato

Si se tiene que administrar la solución para infusión de Avelox con otro fármaco, cada fármaco se administrará por separado. Sólo deben utilizarse soluciones límpidas.

#### Posología

##### Dosis (adultos)

La dosis recomendada de Avelox es 400 mg una vez al día (1 comprimido recubierto o 250 mL solución para infusión, respectivamente) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

##### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de las siguientes infecciones:

##### Comprimido recubierto:

Bronquitis: exacerbación aguda de bronquitis crónica, 5 días  
Neumonía: neumonía adquirida en la comunidad, 10 días  
Sinusitis: sinusitis aguda, 7 días  
Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas: 7 días  
Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada: 14 días

En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días

En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

##### Solución para infusión:

El tratamiento puede iniciarse por administración intravenosa, siguiendo con la administración oral de comprimidos recubiertos cuando esté clínicamente indicado.

Neumonía: neumonía adquirida en la comunidad: La duración total recomendada del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida de tratamiento oral) es: 7 - 14 días

En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días



En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

Avelox 400 mg en comprimidos recubiertos y Avelox 400 mg en solución para infusión se han estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

#### Dosis omitida

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde el mismo día. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis omitida.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

La eficacia de Avelox en niños y adolescentes no se ha establecido. No es posible hacer alguna recomendación sobre posología. La seguridad de Avelox en niños menores de 6 años no ha sido establecida.

##### Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la función hepática alterada

##### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo una depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ni en los sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

##### Diferencias étnicas

No es necesario ajustar la dosis en función del grupo étnico.

##### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollasas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

##### Trastornos cardiacos

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina, procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacino en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

#### Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

#### Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

#### Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se



instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

#### Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

#### Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

#### Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

#### Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

#### Infecciones con SARM

Moxifloxacin no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado

#### Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacin in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de Mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.

#### Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.



## Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

## Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacinod.

## Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

## Población Pediátrica

AVELOX no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de Avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Efectos indeseables, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de Avelox en niños menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas y Datos de seguridad preclínicos.

## Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

## Nuevas reacciones adversas

### Lista tabulada de Reacciones Adversas

A continuación se presentan las reacciones farmacológicas adversas (RA) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial [IV/oral]/administración sólo intravenosa), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 17.951, incluyendo n = 4.583 de los estudios de tratamiento secuencial/intravenoso; fecha: mayo de 2010 ): Las RA expuestas como "frecuentes" se observaron con una frecuencia inferior al 3%, con excepción de náuseas y diarrea.



Las RA deducidas de los informes poscomercialización (fecha: Mayo de 2010) se imprimen en negritacursiva.

Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ),
- Raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ),
- Muy raros ( $< 1/10,000$ ).

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tiempo de protrombina aumentado/ aumento de INR	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina /descenso de INR Anomalías del valor de protrombina / de INR
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Prurito Exantema Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica / anafilactoide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo potencialmente mortal)	Choque anafiláctico/ anafilactoide (potencialmente mortal)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hiperglucemia



Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión ( <i>en casos muy raros culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio</i> ) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas, ( <i>culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio</i> )
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Trastornos del gusto (incl. ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblor Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Trastornos del olfato (incl. anosmia) Sueños anormales Coordinación alterada (incl. alteraciones de la marcha, esp. por mareos o vértigo; <i>en casos muy raros ocasionando caídas con lesiones, esp. en los ancianos</i> ) Convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal) Atención alterada Trastornos del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia
Trastornos oculares		Trastornos visuales (especialmente durante las reacciones del SNC)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente durante las reacciones del SNC)
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Alteraciones en la audición, incluyendo sordera (normalmente reversible)	



Trastornos del sistema cardiovascular	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT Palpitaciones Taquicardia Vasodilatación	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensión Hipotensión	Aritmias inespecíficas <i>Taquicardia heliocoidal *</i> <i>Paro cardíaco*</i> <i>* (especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo trastornos asmáticos)		
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva) Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática (incl. aumento de LDH) Bilirubina aumentada Gammaglutamiltransferasa aumentada Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	<i>Hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática potencialmente mortal (incl. casos mortales)</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				<i>Reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</i>



Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis Tono muscular aumentado y calambres musculares Debilidad muscular	<i>Rotura tendinosa</i> Artritis <i>Alteración de la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares)</i> <i>Exacerbación de síntomas de la miastenia grave</i>
Trastornos renales y urinarios		<i>Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)</i>	Insuficiencia renal Fallo renal (debido a deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el sitio de inyección e infusión	Sensación de malestar Dolor inespecífico Sudoración (Trombo)flebitis en el lugar de la infusión	Edema	

En casos aislados, algunas reacciones adversas graves a los medicamentos pueden ser de larga duración (> 30 días) e incapacitantes; como tendinitis, ruptura de tendones, trastornos musculoesqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluidos trastornos psiquiátricos y trastornos de los sentidos.

Los siguientes Eventos adversos tienen una mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes tratados secuencialmente IV/oral:

Frecuentes: Gammaglutamiltransferasa aumentada

Poco frecuentes: Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales), convulsiones de diversas manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal), alucinaciones, insuficiencia renal y falla renal (debido a deshidratación, en especial en ancianos con trastornos renales preexistentes)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para Prescribir Versión 22 de 10 de mayo de 2019**

**Nueva dosificación**

**Posología y método de administración**

**Método de administración**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Comprimido recubierto:**

Los comprimidos recubiertos se deben deglutir enteros, con cantidad suficiente de líquidos y pueden tomarse independientemente de las comidas.

**Solución para infusión:**

La solución para infusión se debe infundir intravenosamente durante 60 minutos.

< El material del empaque primario de la solución para infusión debe tener la información "Infundir durante un periodo de 60 minutos".>

La solución para infusión puede administrarse directamente o mediante un tubo en T junto con soluciones de infusión compatibles.

Se ha establecido que las siguientes co-infusiones forman mezclas estables con la solución para infusión de Avelox durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente y, por tanto, pueden considerarse compatibles con la solución para infusión de Avelox:

**Agua para inyección**

**Cloruro de sodio al 0.9%**

**Cloruro de sodio 1 molar**

**Glucosa al 5%**

**Glucosa al 10%**

**Glucosa al 40%**

**Xilitol al 20%**

**Solución de Ringer**

**Solución de Ringer lactato**

Si se tiene que administrar la solución para infusión de Avelox con otro fármaco, cada fármaco se administrará por separado. Sólo deben utilizarse soluciones límpidas.

**Posología**

**Dosis (adultos)**

La dosis recomendada de Avelox es 400 mg una vez al día (1 comprimido recubierto o 250 mL solución para infusión, respectivamente) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

**Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de las siguientes infecciones:

**Comprimido recubierto:**

**Bronquitis: exacerbación aguda de bronquitis crónica, 5 días**

**Neumonía: neumonía adquirida en la comunidad, 10 días**

**Sinusitis: sinusitis aguda, 7 días**

**Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas: 7 días**

**Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada: 14 días**

En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días



En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

**Solución para infusión:**

El tratamiento puede iniciarse por administración intravenosa, siguiendo con la administración oral de comprimidos recubiertos cuando esté clínicamente indicado.

**Neumonía: neumonía adquirida en la comunidad:** La duración total recomendada del tratamiento para la administración secuencial (intravenosa seguida de tratamiento oral) es: 7 - 14 días

En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 7 - 21 días

En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es: 5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

Avelox 400 mg en comprimidos recubiertos y Avelox 400 mg en solución para infusión se han estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

**Dosis omitida**

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde el mismo día. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis omitida.

**Información adicional sobre poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos**

La eficacia de Avelox en niños y adolescentes no se ha establecido. No es posible hacer alguna recomendación sobre posología. La seguridad de Avelox en niños menores de 6 años no ha sido establecida.

**Pacientes geriátricos**

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la función hepática alterada

**Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo una depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ni en los sometidos a diálisis crónica, es decir, hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

**Diferencias étnicas**

No es necesario ajustar la dosis en función del grupo étnico.

**Nuevas precauciones o advertencias**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Hipersensibilidad**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

#### Trastornos cardiacos

Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacin y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbimortalidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina, procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacin en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

#### Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes



que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

### Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

### Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

### Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

### Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacina, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

### Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

### Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

### Infecciones con SARM

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado**

#### **Interacción con pruebas**

**La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de Mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.**

#### **Neuropatía periférica**

**Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.**

#### **Reacciones psiquiátricas**

**Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.**

#### **Infecciones del tracto genital**

**Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por Neisseria gonorrhoeae resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse N. gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir N. gonorrhoeae resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a N. gonorrhoeae (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.**

#### **Disglucemia**

**Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.**

#### **Población Pediátrica**

**AVELOX no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de Avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Efectos indeseables, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de Avelox en niños menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Reacciones**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas, Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas y Datos de seguridad preclínicos.

#### Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

#### Nuevas reacciones adversas

#### Lista tabulada de Reacciones Adversas

A continuación se presentan las reacciones farmacológicas adversas (RA) basadas en todos los estudios clínicos con moxifloxacino 400 mg (tratamiento oral y secuencial [IV/oral]/administración sólo intravenosa), clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (n total = 17.951, incluyendo n = 4.583 de los estudios de tratamiento secuencial/intravenoso; fecha: mayo de 2010 ): Las RA expuestas como "frecuentes" se observaron con una frecuencia inferior al 3%, con excepción de náuseas y diarrea.

Las RA deducidas de los informes poscomercialización (fecha: Mayo de 2010) se imprimen en negritacursiva.

Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

**Frecuentes** ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),  
**Poco frecuentes** ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ),  
**Raros** ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ),  
**Muy raros** ( $< 1/10,000$ ).



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones micóticas			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Leucopenia(s) Neutropenia Trombocitopenia Trombocitemia Tiempo de protrombina aumentado/ aumento de INR	Valor anormal de tromboplastina	Aumento del valor de protrombina /descenso de INR Anomalías del valor de protrombina / de INR
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Prurito Exantema Urticaria Eosinofilia sanguínea	Reacción anafiláctica / anafilactoide Edema alérgico / angioedema (incl. edema laríngeo potencialmente mortal)	Choque anafiláctico/ anafilactoide (potencialmente mortal)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Hiperglucemia Hiperuricemia	Hiperglucemia

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Hiperactividad psicomotora/agitación	Labilidad emocional Depresión ( <i>en casos muy raros culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio</i> ) Alucinaciones	Despersonalización Reacciones psicóticas, ( <i>culminación potencial en conducta autolesiva, como ideas de suicidio / pensamientos o intentos de suicidio</i> )
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Parestesia y disestesia Trastornos del gusto (incl. ageusia en casos muy raros) Confusión y desorientación Trastornos del sueño Temblor Vértigo Somnolencia	Hipoestesia Trastornos del olfato (incl. anosmia) Sueños anormales Coordinación alterada (incl. alteraciones de la marcha, esp. por mareos o vértigo; <i>en casos muy raros ocasionando caídas con lesiones, esp. en los ancianos</i> ) Convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal) Atención alterada Trastornos del habla Amnesia Neuropatía periférica y polineuropatía	Hiperestesia
Trastornos oculares		Trastornos visuales (especialmente durante las reacciones del SNC)		Pérdida transitoria de la visión (especialmente durante las reacciones del SNC)
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Alteraciones en la audición, incluyendo sordera (normalmente reversible)	



Trastornos del sistema cardiovascular	Prolongación del intervalo QT en pacientes con hipopotasemia	Prolongación del intervalo QT Palpitaciones Taquicardia Vasodilatación	Taquiarritmias ventriculares Síncope Hipertensión Hipotensión	Aritmias inespecíficas <i>Taquicardia heliocoidal *</i> <i>Paro cardíaco*</i> <i>* (especialmente en pacientes con graves trastornos proarrítmicos subyacentes, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda)</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (incluyendo trastornos asmáticos)		
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Dolores gastrointestinales y abdominales Diarrea	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Gastroenteritis (excepto gastroenteritis erosiva) Aumento de la amilasa	Disfagia Estomatitis Colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales)	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática (incl. aumento de LDH) Bilirubina aumentada Gammaglutamiltransferasa aumentada Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Ictericia Hepatitis (predominantemente colestásica)	<i>Hepatitis fulminante que puede ocasionar insuficiencia hepática potencialmente mortal (incl. casos mortales)</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				<i>Reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)</i>



Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia	Tendinitis Tono muscular aumentado y calambres musculares Debilidad muscular	<i>Rotura tendinosa</i> Artritis <i>Alteración de la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares)</i> <i>Exacerbación de síntomas de la miastenia grave</i>
Trastornos renales y urinarios		<i>Deshidratación (causada por diarrea o por ingesta reducida de líquidos)</i>	Insuficiencia renal Fallo renal (debido a deshidratación, esp. en ancianos con alteraciones renales preexistentes)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el sitio de inyección e infusión	Sensación de malestar Dolor inespecífico Sudoración (Trombo)flebitis en el lugar de la infusión	Edema	

En casos aislados, algunas reacciones adversas graves a los medicamentos pueden ser de larga duración (> 30 días) e incapacitantes; como tendinitis, ruptura de tendones, trastornos musculoesqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluidos trastornos psiquiátricos y trastornos de los sentidos.

Los siguientes Eventos adversos tienen una mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes tratados secuencialmente IV/oral:

**Frecuentes:** Gammaglutamiltransferasa aumentada

**Poco frecuentes:** Taquiarritmias ventriculares, hipotensión, edema, colitis asociada a antibióticos (en casos muy raros asociada a complicaciones potencialmente mortales), convulsiones de diversas manifestaciones clínicas (incl. convulsiones de tipo gran mal), alucinaciones, insuficiencia renal y falla renal (debido a deshidratación, en especial en ancianos con trastornos renales preexistentes)

### 3.1.9.10. DIPROSONE® CREMA

Expediente : 20070410  
 Radicado : 20191213101  
 Fecha : 29/10/2019  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 g contiene 0.05 g de Betametasona

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 082017

Nueva dosificación

Dosis y administración

Para uso dermatológico únicamente

Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.

Aplicar una capa delgada de DIPROSONE® Crema en las áreas afectadas una o dos veces al día. Hasta por 2 semanas seguidas, o hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación. Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas de la psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de polietileno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Dermatitis atópica (eccema)

El tratamiento debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender Betametasona abruptamente.

Dermatosis recalcitrantes:

Pacientes que recidivan con frecuencia: una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones

DIPROSONE® Crema está contraindicado en esos pacientes con hipersensibilidad al medicamento, otros corticosteroides o cualquier componente del producto. Lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Reacciones vacunales cutáneas en área a tratar.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias/precauciones

Utilizar con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

Los glucocorticoides como Betametasona no deben aplicarse en áreas extensas de piel.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión suprarrenal en el niño incluyen unos niveles plasmáticos de cortisol bajos y la ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides. Se puede presentar glucosuria.

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- potencia y fórmula del esteroide tópico
- duración de la exposición
- aplicación en un área de superficie extensa
- uso en áreas de piel ocluidas [ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo)]
- aumento de la hidratación del estrato córneo
- uso en áreas de piel delgada como la cara
- uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

Se debe supervisar cuidadosamente el paciente con psoriasis, existe riesgo de rebote, tolerancia, psoriasis pustular generalizada, toxicidad local o sistémica causadas por la alteración en la función de las barreras de la piel.

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio. El uso en zona de la cara es más susceptible de cambios atróficos.



La exposición repetida en ojos puede causar catarata y glaucoma. Se debe evitar aplicar en ojos.

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

El uso en úlceras crónicas puede asociarse con mayor ocurrencia en reacciones locales de hipersensibilidad y mayor riesgo de infección local.

La falla en el efecto puede indicar dermatitis alérgica de contacto, por lo que se debe suspender.

Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado.

Los contenidos son inflamables. Mantener alejado del fuego, llama o calor, no fumar. No deje a la luz solar directa.

Fertilidad: no hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad.

General: La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir la supresión reversible del eje HHA con el potencial de insuficiencia glucocorticosteroide después del retiro del tratamiento. Las manifestaciones del síndrome de Cushing también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistémica de los corticosteroides tópicos mientras se encuentran en tratamiento. Los pacientes que reciben una dosis grande de un esteroide tópico potente aplicado a un área de superficie amplia se deben evaluar periódicamente para evidencia de la supresión del eje HHA. Si se observa la supresión del eje HHA, se debe tratar de retirar el medicamento, reducir la frecuencia de aplicación, o substituir por un corticosteroide menos potente.

La recuperación de la función del eje HHA es generalmente rápida y completa luego de la discontinuación del medicamento. Rara vez se pueden presentar signos y síntomas de retiro del esteroide, que requieren corticosteroides sistémicos complementarios.

Cualquiera de los efectos secundarios que se reportan después del uso sistémico de los corticosteroides, incluyendo la supresión adrenal, también pueden ocurrir con los corticosteroides tópicos, especialmente en infantes y niños.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos aumentará si el tratamiento se aplica a zonas extensas o si se recurre a apósitos oclusivos. Deben adoptarse precauciones en estas circunstancias o cuando exista la posibilidad de uso prolongado, particularmente en lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica de dosis equivalentes debido a sus mayores relaciones de superficie de piel a masa corporal.

Si se desarrolla irritación, el tratamiento se debe discontinuar e instaurar terapia apropiada.

En presencia de infecciones dermatológicas, se puede instaurar el uso apropiado de un agente antimicótico o antibacteriano. Si no ocurre una respuesta favorable rápidamente, el corticosteroide se debe discontinuar hasta que la infección se haya controlado adecuadamente.



DIPROSONE® no es para uso oftálmico.

Se puede informar una alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (incluidos 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, por sus siglas en Inglés) que se han informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Embarazo:

Categoría C. La seguridad de uso de betametasona durante el embarazo no ha sido establecida. Los estudios realizados en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad para la reproducción. No existen estudios adecuados y bien controlados del potencial teratogénico de corticosteroides aplicados tópicamente en mujeres embarazadas. Por lo tanto, los esteroides tópicos no se deben utilizar durante el embarazo excepto si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos.

Los fármacos de esta clase no deben usarse extensamente en grandes cantidades ni por periodos prolongados en las mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se debe evitar el uso durante la lactancia. No se debe utilizar en el tratamiento de las mamas, para evitar la ingestión accidental por el niño. Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides resultaría en una suficiente absorción sistémica para producir cantidades detectables en la leche materna. Los corticosteroides administrados sistémicamente se secretan en la leche materna en cantidades que probablemente no tengan un efecto nocivo en el infante. No obstante, se debe tomar la decisión de si se discontinúa el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico:

Los pacientes pediátricos son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Debe tenerse cuidado al utilizar Betametasona, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

Los pacientes pediátricos pueden demostrar una mayor susceptibilidad a la supresión del eje HHA inducido por corticosteroides tópicos y a los efectos exógenos del corticosteroide que los pacientes adultos por una mayor absorción debida a una mayor relación de área de superficie de la piel con el peso corporal. La supresión del eje HHA, el síndrome de Cushing y la hipertensión intracraneal se han reportado en pacientes pediátricos que reciben corticosteroides tópicos. Las manifestaciones de la supresión adrenal en pacientes pediátricos incluyen retardo en el crecimiento lineal, aumento de peso retardado, bajos niveles de cortisol plasmático y una ausencia de respuesta a la estimulación ACTH. Las manifestaciones de la hipertensión intracraneal incluyen una fontanela abultada, dolores de cabeza y papiledema bilateral.

Paciente geriátrico:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

#### Insuficiencia renal / hepática:

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas locales se han reportado con el uso de DIPROSONE® e incluyen: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, y dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria.

También se han informado reacciones adversas sistémicas, como visión borrosa, con el uso de corticosteroides tópicos.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: hipersensibilidad local (si se produce, se debe interrumpir el tratamiento).

#### Trastornos endocrinos:

Muy raras: supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) síndrome de Cushing (ej., cara redondeada, obesidad en el tronco, acumulación de grasa en la zona cervical, síntomas psiquiátricos, etc.), en niños retraso en la ganancia de peso y en el crecimiento. Disminución de los niveles de cortisol internos.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hiperglucemia, glucosuria trastornos oculares, aumento del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.

Frecuencia no conocida: cataratas, glaucoma.

#### Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: picor, quemazón local de la piel/dolor de piel

Muy raras: dermatitis de contacto alérgica/dermatitis; eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, piel delgada/atrofia en la piel, piel arrugada, sequedad de piel, estrías, telangiectasias. Alopecia, hipertrichosis. Micosis, equimosis, acné, foliculitis. Reacciones de hipersensibilidad y decoloración de la piel, irritación y principalmente, quemazón y prurito, dermatitis alérgica de contacto.

#### Nuevas interacciones

#### Interacciones

No se conocen interacciones. Los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración con corticosteroides podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**3.1.9.11. XELJANZ® 5 mg  
XELJANZ® XR 11 mg**

Expediente : 20059967 / 20100573  
Radicado : 20191217436 / 20191217444  
Fecha : 05/11/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Tofacitinib
- Cada tableta de liberación modificada contiene 11 mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta de liberación modificada

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a mtx o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Advertencias y precauciones especiales de administración

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para xeljanz® 5 mg dos veces al día y para xeljanz® xr 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Infecciones serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos dmards y xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con xeljanz® incluyeron neumonía,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con xeljanz®, se encuentran tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus bk y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales, además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con xeljanz® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con xeljanz® / xeljanz® xr en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la jak en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

#### Tuberculosis

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de xeljanz® / xeljanz® xr los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar xeljanz® / xeljanz® xr.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.



Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

#### Reactivación viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con dmards y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis b, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con xeljanz®. Se desconoce el impacto de xeljanz® / xeljanz® xr en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis b o c fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con xeljanz®.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [cpnm])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (cpnm) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de xeljanz® / xeljanz® xr a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que xeljanz® / xeljanz® xr afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

#### Artritis reumatoide

En los estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido cpnm), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo xeljanz® / xeljanz® xr más dmards, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido cpnm) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más dmards y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de xeljanz®.



En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas cpm) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

#### Artritis psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el cpm) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían xeljanz® más dmards (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más dmards (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más dmards (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el cpm) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el cpm) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (cpm) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la jak en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (fase 1, fase 2, fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (aine) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,9 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con xeljanz®

Xeljanz® / xeljanz® xr debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

#### Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

#### Parámetros de laboratorio

**Linfocitos:** los recuentos de linfocitos de  $<500$  células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir,  $<500$  células/mm<sup>3</sup>). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver sección 4.2.

**Neutrófilos:** el tratamiento con xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir,  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que desarrollan un recuento persistente de 500-1000/células/mm<sup>3</sup>, deberá reducirse la dosis de xeljanz® o interrumpirse la administración hasta que el recuento sea mayor que  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado  $<500$  células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

#### Hemoglobina:

**Lípidos:** el tratamiento con xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del programa nacional de educación sobre el colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y ldl asociados con xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

#### Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz® / xeljanz® xr. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos



de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de 2 veces en 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como mtx tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con xeljanz® xr 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de xeljanz® / xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver sección 4.2.

En los ensayos clínicos, xeljanz® / xeljanz® xr no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 ml/min (estimados mediante la ecuación de cockroft-gault).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de xeljanz® / xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para vhb o vhc.

#### Combinación con otras terapias

##### Artritis reumatoide

No se ha estudiado xeljanz® / xeljanz® xr y su administración debe evitarse en pacientes con ar en combinación con dmards biológicos tales como antagonistas del tnf, antagonistas de ril-1, antagonistas de ril-6, anticuerpos monoclonales anti-cd20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

##### Artritis psoriásica

Xeljanz® / xeljanz® xr no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con dmard biológicos como antagonistas de tnf, antagonistas de Il-17 y antagonistas de il-12/il-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones



La administración de xeljanz® / xeljanz® xr en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de xeljanz® / xeljanz® xr.

General.

Específico de xeljanz® xr.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar xeljanz® xr a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDSv20 de 06 de Septiembre de 2019 \_v1.0
- Información para Prescribir Versión CDSv20 de 06 de Septiembre de 2019 \_v1.0

Nueva dosificación

Posología y métodos de administración.

Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C<sub>max</sub>) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y  $C_{max}$ ) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.  
Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.



Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.**

<b>Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))</b>	
<b>Valor de Laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento de linfocitos $\geq 500$ .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos $< 500$ (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.**

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))</b>	
<b>Valor de Laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
RAN $> 1000$	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea $> 1000$ , reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.  Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea $> 1000$ , reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN $< 500$ (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

**Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.**

<b>Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))</b>	
<b>Valor de Laboratorio (g/dL)</b>	<b>Recomendación</b>
Disminución de $\leq 2$ g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de $\geq 2$ g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria

#### Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

#### Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ®/ es 5 mg una vez al día. o de XELJANZ® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

### Artritis Reumatoide.

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ®/ es 5 mg una vez al día. o de XELJANZ® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

### Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg dos veces al día //XELJANZ XR®11mg al día no debe superar los 5 mg una vez al día y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ® XR®11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR®.

### Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día. Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Ancianos ( $\geq 65$  años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® / XELJANZ® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis.

Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomycosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

#### Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron



neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel..

Embolia Pulmonar

Se ha observado embolia pulmonar (EP) en pacientes que toman XELJANZ® / XELJANZ XR® en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.

En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron eventos tromboembólicos venosos (TEV) como eventos de EP con una mayor incidencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF, particularmente en pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$ ).

Muchos de estos eventos de embolia pulmonar fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Estos eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban XELJANZ® 10 mg dos veces al día en relación con otros estudios en todo el programa tofacitinib. Evaluar a los pacientes para los factores de riesgo de TEV. Use XELJANZ® 10 mg dos veces al día con precaución en pacientes para los ue 10 mg dos veces al día es la dosis recomendada y en quienes se identifican los factores de riesgo.

Evalúe de manera urgente a los pacientes con signos y síntomas de EP e interrumpa tofacitinib en pacientes con sospecha de EP, sin importar la dosis o indicación.

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientesaño.

La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes año con la terapia con XELJANZ®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo.



En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

#### Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

#### Parámetros de Laboratorio.

**Linfocitos:** Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm<sup>3</sup>). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

**Neutrófilos:** El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000células/mm<sup>3</sup>, interrumpir la dosificación de XELJANZ®/ XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses

#### Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

#### Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia.



Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® /XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de  $\geq 2$  veces en  $\geq 6$  de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV  $\geq 1,5$  en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día).



Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

#### Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

#### Combinación con Otras Terapias.

##### Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

##### Artritis Psoriásica.

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.



#### Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

#### General.

Específico de XELJANZ® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

#### Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas.

#### Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino. La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

#### Artritis Psoriásica.

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio



aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

#### Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

#### Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

#### Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los



pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

#### Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

#### Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) o raros ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.



Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100		Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1,1%), Gripe (2,1%) Herpes zóster (2,5%) Infección del tracto urinario (4,1%), Sinusitis (2,1%), Bronquitis (3,4%) Faringitis (1,8%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0,1%) Diverticulitis (0,2%) Pielonefritis (0,2%) Celulitis (0,5%) Herpes simple (0,6%) Gastroenteritis viral (0,6%), Infección viral (0,7%)		Septicemia (0,07%) Urosepticemia <sup>b</sup> (0,04%) Tuberculosis diseminada (0,01%) Fascitis necrotizante <sup>b</sup> (0,04%) Bacteriemia <sup>b</sup> (0,04%) Bacteriemia estafilocócica <sup>b</sup> (0,04%) Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> <sup>b</sup> (0,01%) Neumonía neumocócica <sup>b</sup> (0,04%) Neumonía bacteriana (0,01%) Encefalitis <sup>b</sup> (0,04%) Infección micobacteriana atípica <sup>b</sup> (0,04%) Tuberculosis del sistema nervioso central <sup>b</sup> (0,04%) Meningitis criptocócica <sup>b</sup> (0,04%) Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> <sup>b</sup> (0,04%) Infección por citomegalovirus (0,01%) Artritis bacteriana <sup>a</sup> (0,04%)		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico <sup>d</sup> (0,3%)				
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1,8%)	Leucopenia (0,6%) Linfopenia (0,1%) Neutropenia (0,4%)				
Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100		Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad al medicamento <sup>a</sup> Angioedema <sup>a</sup> Urticaria <sup>a</sup>
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1,4%)	Dislipidemia (0,9%) Deshidratación (0,2%)				
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0,9%)				
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5,8%)	Parestesia (0,7%)				
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3,1%)					
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2,5%)	Disnea (0,6%) Congestión de los senos paranasales (0,5%)				
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1,7%) Vómito (1,6%) Diarrea (4,0%) Náuseas (3,6%) Gastritis (1,3%) Dispepsia (2,2%)					
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0,4%)				
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1,5%)	Eritema (0,3%) Prurito (0,7%)				
Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100		Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3,1%)	Dolor musculoesquelético (0,8%) Inflamación de las articulaciones (0,4%) Tendinitis (0,3%)				
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1,2%) Edema periférico (1,8%), Fatiga (1,4%)					
Investigaciones	Aumento de peso (2,0%) Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4,8%) Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1,6%) Aumento de colesterol en sangre (1,3%)	Aumento de enzimas hepáticas (0,6%) Aumento de transaminasas (0,3%) Alteración de las pruebas de la función hepática (0,2%) Incremento creatinina sérica (0,6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad <sup>d</sup> (0,9%)				
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento <sup>b</sup> (0,7%) Esguince muscular (0,6%)				

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>a</sup> Las frecuencias están basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

<sup>b</sup> Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

<sup>c</sup> La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

<sup>c</sup> Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

<sup>e</sup> Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

## Infecciones Generales

### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

### Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).



A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

#### Infecciones Graves.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

#### Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

#### Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y artritis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

#### Artritis Reumatoide.

##### Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

##### Neutrófilos.



En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados

Artritis reumatoide

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del



16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CDSv20 de 06 de Septiembre de 2019 \_v1.0**
- **Información para Prescribir Versión CDSv20 de 06 de Septiembre de 2019 \_v1.0**

**Nueva dosificación**

**Posología y métodos de administración.**

**Posología.**

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.



El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

**Método de Administración.**

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

**Posología para Artritis Reumatoide.**

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

**XELJANZ®**

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

**XELJANZ® XR**

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y  $C_{max}$ ) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

**Cambio de XELJANZ® Tabletetas a XELJANZ® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Reumatoide.**

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

**Posología para Artritis Psoriásica.**

**XELJANZ® 5mg.**

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

**XELJANZ® XR**

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y  $C_{max}$ ) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

**Cambio de XELJANZ® Tabletetas a XELJANZ® XR Tabletetas para la Posología para la Artritis Psoriásica.**



El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

#### Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.  
Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

<b>Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))</b>	
<b>Valor de Laboratorio (células/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recomendación</b>
Recuento de linfocitos $\geq 500$ .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos $< 500$ (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.**

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.  Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

**Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.**

Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de $\leq 2$ g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de $\geq 2$ g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

**Poblaciones Especiales.****Insuficiencia Renal.**

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

**Artritis Reumatoide.**

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

**Artritis Psoriásica.**



No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria

#### Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

#### Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

#### Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

**Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ®/ es 5 mg una vez al día. o de XELJANZ® XR es 11 mg cada dos días.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

#### Artritis Reumatoide.

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ®/ es 5 mg una vez al día. o de XELJANZ® XR es 11 mg cada dos días.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

#### Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg dos veces al día //XELJANZ XR®11mg al día no debe superar los 5 mg una vez al día y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ® XR®11mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR®.

#### Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerativa que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

#### Población Pediátrica:



No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® / XELJANZ® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día y para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día.

#### Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis.

Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver Sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® / XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

#### **Tuberculosis.**

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

#### **Reactivación Viral.**

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® / XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

**Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).**

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® / XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.



Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® / XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

#### Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis



**Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.**

**Cáncer de piel no melanocítico.**

**Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.**

**Embolia Pulmonar**

**Se ha observado embolia pulmonar (EP) en pacientes que toman XELJANZ® / XELJANZ XR® en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.**

**En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron eventos tromboembólicos venosos (TEV) como eventos de EP con una mayor incidencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del TNF, particularmente en pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$ ).**

**Muchos de estos eventos de embolia pulmonar fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Estos eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban XELJANZ® 10 mg dos veces al día en relación con otros estudios en todo el programa tofacitinib. Evaluar a los pacientes para los factores de riesgo de TEV. Use XELJANZ® 10 mg dos veces al día con precaución en pacientes para los ue 10 mg dos veces al día es la dosis recomendada y en quienes se identifican los factores de riesgo.**

**Evalúe de manera urgente a los pacientes con signos y síntomas de EP e interrumpa tofacitinib en pacientes con sospecha de EP, sin importar la dosis o indicación.**

**Perforaciones Gastrointestinales.**

**Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientesaño.**

**La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes año con la terapia con XELJANZ®.**

**En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo.**



En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® / XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

#### Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

#### Parámetros de Laboratorio.

**Linfocitos:** Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm<sup>3</sup>). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

**Neutrófilos:** El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000células/mm<sup>3</sup>, interrumpir la dosificación de XELJANZ®/ XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses

#### Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

#### Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

#### Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® /XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de  $\geq 2$  veces en  $\geq 6$  de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-



VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV  $\geq 1,5$  en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

#### Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de XELJANZ® / XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio  $< 40$  mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

#### Combinación con Otras Terapias.

##### Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® / XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

##### Artritis Psoriásica.

XELJANZ® / XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e



inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

**Colitis ulcerativa.**

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

**General.**

**Específico de XELJANZ® XR.**

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

**Nuevas reacciones adversas**

**Reacciones Adversas.**

**Artritis Reumatoide.**

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino. La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

**Artritis Psoriásica.**

Se estudió XELJANZ® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab



40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

#### Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

#### Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Artritis Reumatoide.**

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

### **Artritis Psoriásica.**

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

### **Colitis Ulcerativa.**

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción



de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 y <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100) o raros (≥1/10.000 y <1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía (1,1%), Gripe (2,1%) Herpes zóster (2,5%) Infección del tracto urinario (4,1%), Sinusitis (2,1%), Bronquitis (3,4%) Faringitis (1,8%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0,1%) Diverticulitis (0,2%) Pielonefritis (0,2%) Celulitis (0,5%) Herpes simple (0,6%) Gastroenteritis viral (0,6%), Infección viral (0,7%)	Septicemia (0,07%) Urosepticemia <sup>b</sup> (0,04%) Tuberculosis diseminada (0,01%) Fascitis necrotizante <sup>b</sup> (0,04%) Bacteriemia <sup>b</sup> (0,04%) Bacteriemia estafilocócica <sup>b</sup> (0,04%) Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> <sup>b</sup> (0,01%) Neumonía neumocócica <sup>b</sup> (0,04%) Neumonía bacteriana (0,01%) Encefalitis <sup>b</sup> (0,04%) Infección micobacteriana atípica <sup>b</sup> (0,04%) Tuberculosis del sistema nervioso central <sup>b</sup> (0,04%) Meningitis criptocócica <sup>b</sup> (0,04%) Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex <sup>b</sup> (0,04%) Infección por citomegalovirus (0,01%) Artritis bacteriana <sup>c</sup> (0,04%)		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico <sup>d</sup> (0,3%)			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia (1,8%)	Leucopenia (0,6%) Linfopenia (0,1%) Neutropenia (0,4%)			
Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento <sup>e</sup> Angioedema <sup>f</sup> Urticaria <sup>g</sup>
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1,4%)	Dislipidemia (0,9%) Deshidratación (0,2%)			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0,9%)			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5,8%)	Parestesia (0,7%)			
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3,9%)				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2,5%)	Disnea (0,6%) Congestión de los senos paranasales (0,5%)			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1,7%) Vómito (1,6%) Diarrea (4,0%) Náuseas (3,6%) Gastritis (1,3%) Dispepsia (2,2%)				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0,4%)			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción (1,5%)	Eritema (0,3%) Prurito (0,7%)			



Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3,1%)	Dolor musculoesquelético (0,8%) Inflamación de las articulaciones (0,4%) Tendinitis (0,3%)			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia (1,2%) Edema periférico (1,8%), Fatiga (1,4%)				
Investigaciones	Aumento de peso (2,0%) Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4,8%) Aumento de gamma-glutamilttransferasa (1,6%) Aumento de colesterol en sangre (1,3%)	Aumento de enzimas hepáticas (0,6%) Aumento de transaminasas (0,3%) Alteración de las pruebas de la función hepática (0,2%) Incremento creatinina sérica (0,6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad <sup>c</sup> (0,9%)			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento <sup>b</sup> (0,7%) Esguince muscular (0,6%)			

<sup>a</sup> Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

<sup>b</sup> Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

<sup>c</sup> La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

<sup>c</sup> Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

<sup>e</sup> Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

## Infecciones Generales

### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas



fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

#### Infecciones Graves.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ®



incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

#### Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

#### Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y artritis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron



similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

#### Artritis Reumatoide.

#### Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

#### Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados

#### Artritis reumatoide

#### Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.



En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

#### Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

#### Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.
- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

#### 3.1.9.12. DACOGEN®

Expediente : 19991325  
Radicado : 20191217306  
Fecha : 05/11/2019  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Decitabina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (smd) de riesgo intermedio-1 y 2 y de alto riesgo, no candidatos a trasplante de médula ósea o a quimioterapia intensiva. Tratamiento de pacientes adultos de 65 y más años con leucemia mieloide aguda (lma) de novo o secundaria quienes no son candidatos para quimioterapia de inducción estándar de reciente diagnóstico, de acuerdo con la clasificación de la oms.

Contraindicaciones:

Conocida hipersensibilidad a la decitabine o alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Nuevas precauciones y advertencias

Mielosupresión

La mielosupresión y complicaciones de mielosupresión, incluyen infecciones y sangrado que se presentan en pacientes con smd o lma se pueden exacerbar con el tratamiento. La mielosupresión causada por dacogen® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En la presencia de mielosupresión o sus complicaciones, el tratamiento con dacogen® se debe interrumpir, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: posología y método de administración y efectos indeseables.

Disfunción hepática

No se ha establecido el uso de dacogen® en pacientes con deterioro de la función hepática. Se deberá tener precaución con la administración de dacogen® a los pacientes que tienen deterioro de la función hepática y se deberá ejercer una estrecha vigilancia.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de dacogen en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener cuidado en la administración de dacogen a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina [crcl] <30 ml/min) y estos pacientes se deben monitorear de cerca.

Enfermedad cardíaca

Pacientes con historia de falla cardíaca severa congestiva o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de dacogen® en estos pacientes no han sido establecidas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la epi. Si se confirma la epi, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Se deberá insistir a las mujeres con posibilidades de concebir que usen efectivas medidas anticonceptivas y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con dacogen®. Se desconoce el periodo después de tratamiento con dacogen® donde es seguro quedar embarazada no hay datos adecuados sobre el uso de dacogen® en mujeres embarazadas. Estudios han mostrado que la decitabina es teratogénica en ratas y ratones. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Basados en resultados de estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, dacogen® no debe ser usado durante el embarazo. Dacogen® está contraindicado en el embarazo.



Uso en hombres: se deberá advertir a los varones que no conciban mientras que reciben el dacogen®, y después de 3 meses de la terminación del tratamiento.

#### Fertilidad

Se debe advertir a pacientes mujeres con potencial para dar a luz que busquen una consulta respecto a la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con dacogen®. A causa de la posibilidad de infertilidad como consecuencia de la terapia con dacogen®, los varones deben ser aconsejados de consultar sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

#### Uso durante la lactancia

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. El dacogen® está contraindicado durante la lactancia; por eso, si se necesita el tratamiento con dacogen®, se deberá suspender la lactancia.

#### Efectos sobre la habilidad para conducir

No se han realizado estudios de los efectos sobre la habilidad para conducir o usar máquinas con dacogen®. Los pacientes deben ser advertidos que ellos pueden experimentar efectos indeseables, como anemia, durante el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se conduzca un carro u opere una máquina.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación interacciones
- Inserto Versión 18 de Junio 2019
- Información para Prescribir Versión 18 de Junio 2019

#### Nueva dosificación

#### Posología y administración

DACOGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

#### Posología

Existen 2 regímenes recomendados para la administración de DACOGEN®. Un régimen de dosificación de 5 días para el tratamiento de LMA y un régimen de dosificación de 3 o 5 días para el tratamiento de SMD. Con cualquiera de los regímenes, se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, puede tomar más de 4 ciclos para obtener una respuesta. En el estudio de fase 3 de LMA, la mediana del tiempo hasta la respuesta [remisión completa (RC) o RC recuperación incompleta de plaquetas (RCp)] fue 4.3 meses. En SMD, la mediana del tiempo hasta la respuesta (RC+RP) en los estudios de fase 2 de SMD con el régimen de dosificación de 5 días fue 3.5 ciclos. En el estudio de fase 3 de SMD con el régimen de dosificación de 3 días, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3 ciclos. El tratamiento se puede continuar tanto tiempo como el paciente muestre respuesta, continúe beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos), no han regresado a los niveles previos al

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento o si ocurre progresión de la enfermedad (los recuentos de blastocitos periféricos se incrementan o los recuentos de blastocitos en la médula ósea empeoran), se puede considerar que el paciente no es un respondedor y se debe considerar opciones terapéuticas alternativas a DACOGEN®.

La pre-medicación para la prevención de náuseas y vómito no es recomendada rutinariamente, pero puede ser administrada si se requiere

#### Régimen de tratamiento en leucemia mieloide aguda

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa por 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder los 20 mg/ m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m<sup>2</sup>. El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, se debe reanudar el tratamiento lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

#### Régimen de tratamiento en síndromes mielodisplásicos

##### Régimen de tratamiento de dosificación de 3 días en SMD

En un ciclo único de tratamiento, DACOGEN® se administra por 3 días consecutivos a una dosis fija de 15 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal durante un periodo de 3 horas cada 8 horas (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se repite aproximadamente cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis diaria total no debe exceder 45 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 135 mg/m<sup>2</sup>. Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible.

##### Régimen de tratamiento de dosificación de 5 días en SMD

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® se administra a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa durante 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m<sup>2</sup>. El ciclo se debe repetir cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento se debe reanudar lo más pronto posible. Es posible utilizar este régimen de forma ambulatoria.

#### Manejo de la mielosupresión y complicaciones asociadas

La mielosupresión y los eventos adversos relacionados a la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son frecuentes en los pacientes con LMA y SMD tratados y no tratados. Las complicaciones de la mielosupresión incluyen infecciones y sangrado. El tratamiento puede ser modificado en pacientes que experimentan mielosupresión y complicaciones asociadas como las descritas a continuación:

##### En LMA

El tratamiento se puede retrasar a discreción del médico tratante, si el paciente experimenta complicaciones asociadas con la mielosupresión, como las que se describen a continuación.

- Neutropenia febril (temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  y recuento absoluto de neutrófilos  $<1000/\mu\text{L}$ )
- Infección viral, bacteriana o micótica activa (es decir, que requieren anti-infecciosos intravenosos o cuidados de soporte minucioso)

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas < 25000/ $\mu$ L o cualquier hemorragia del sistema nervioso central)

El tratamiento con DACOGEN® se puede reanudar una vez que estas condiciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (terapia anti-infecciosa, transfusiones o factores de crecimiento). No se recomienda la reducción de la dosis.

En SMD

Régimen de dosificación de 5 días

No se recomienda la reducción de la dosis en este entorno clínico para optimizar el beneficio para el paciente, la dosis se debe retrasar de la siguiente manera:

Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento, las citopenias de grado 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión de la SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos < 1000/ $\mu$ L), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de 500/ $\mu$ L. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas < 25000/ $\mu$ L), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

Modificaciones del régimen de dosificación después del ciclo 3

Se debe retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento:

- Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones que no se resuelven con terapia anti-infecciosa adecuada, hemorragia que no se resuelve con tratamiento adecuado).
- Mielosupresión prolongada definida como una médula ósea hipocelular (celularidad de 5% o menos) sin evidencia de progresión de la enfermedad durante 6 semanas o más después del inicio de un curso de terapia.

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos > 1000/ $\mu$ L y plaquetas > 50000/ $\mu$ L) requiere más de 8 semanas, el paciente debe discontinuar el tratamiento del fármaco y valorar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de la médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 8 semanas. En pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se puede permitir un retraso prolongado de más de 8 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Régimen de dosificación de 3 días



### Modificaciones del régimen de dosificación en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento las citopenias de grados 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar la progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1000/\mu\text{L}$ ), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antimicrobiana concomitante de acuerdo con las guías institucionales se puede administrar hasta la recuperación de los granulocitos por encima de  $500/\mu\text{L}$ . Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en caso de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas  $< 25000/\mu\text{L}$ ), se debe intentar todo lo posible para mantener el tratamiento con dosis completas en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

### Modificaciones de la dosis después del ciclo 3

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos  $> 1000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $> 50000/\mu\text{L}$ ) de un ciclo de tratamiento previo con DACOGEN®, con citopenia(s) persistente(s) considerada relacionada con la administración del fármaco, requiere más de 6 semanas, entonces el siguiente ciclo de la terapia con DACOGEN® se debe retrasar y se debe reducir la dosis de acuerdo con el algoritmo que se describe a continuación. Todas las reducciones de la dosis que ocurran deben permanecer válidas durante la quimioterapia; no debe haber nueva escala de la dosis.

- Si la recuperación requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas y se debe reducir la dosis a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) al reiniciar la terapia.
- Si la recuperación requiere más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas - la dosis de DACOGEN® se debe retrasar hasta por 2 semanas más y se debe reducir la dosis a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) al reiniciar la terapia, luego mantenerla en los ciclos subsiguientes según indicación clínica.
- Si la recuperación toma más de 10 semanas – El paciente debe discontinuar el tratamiento con el fármaco y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspiración de médula ósea) dentro de los 7 días posteriores al final de las 10 semanas. Sin embargo, los pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan con beneficio derivado de la terapia, se puede permitir un retraso prolongado de más de 10 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con SMD.

No se recomienda el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA ya que DACOGEN® no demostró ser efectivo en esta población de pacientes (ver sección Estudios clínicos, Estudios clínicos en LMA)

#### Insuficiencia hepática

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La necesidad para ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática no se ha evaluado. Si ocurre empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los datos de estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron la necesidad de ajustar la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estos estudios

#### Nuevas contraindicaciones

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la decitabina o alguno de los excipientes
- Embarazo y Lactancia

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones

#### Mielosupresión

La mielosupresión y las complicaciones de mielosupresión, incluyendo infecciones y sangrado que ocurren en pacientes con SMD o LMA se pueden exacerbar con el tratamiento con DACOGEN®. La mielosupresión causada por DACOGEN® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según la indicación clínica y previo a cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se debe interrumpir el tratamiento con DACOGEN®, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte como se recomienda en las secciones: Posología y administración y Reacciones adversas.

#### Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución con la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes que desarrollan signos o síntomas de insuficiencia hepática. Se debe monitorizar de cerca a los pacientes.

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución en la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina [CrCl] <30 mL/min) y se debe monitorizar de cerca a estos pacientes.

#### Enfermedad cardíaca

Pacientes con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y eficacia de DACOGEN® en estos pacientes no se ha establecido.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente estar relacionados con el uso de DACOGEN® en base a la evaluación completa de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer una relación causal con DACOGEN® de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más importantes y frecuentes que ocurrieron en los regímenes de 5 días y de 3 días son la mielosupresión y aquellas que ocurrieron como consecuencia de la mielosupresión.

Reacciones adversas

La seguridad de DACOGEN® se evaluó en 682 sujetos en estudios clínicos de LMA y SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 y ID03-0180). En estos estudios clínicos DACOGEN® se administró con el régimen de dosificación de 5 días o 3 días. Reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos son resumidas más adelante en la Tabla 1. Las reacciones adversas están descritas por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son definidas a continuación: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10) y poco frecuente (≥ 1/1.000 a <1/100).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas con DACOGEN®

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacción adversa	Frecuencia	
			Todos los grados <sup>a</sup> (%)	Grados 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Neumonía *	20	17
		Infeción	10	4

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		del tracto urinario*		
		Otras infecciones (todas virales, bacterianas, y fúngicas incluyendo mortales)* <sup>b</sup>	62	35
	Frecuente	Shock séptico*	3	2
		Sepsis*	8	7
		Sinusitis	5	1
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Muy frecuente	Neutropenia febril*	29	27
		Neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia <sup>c*</sup>	35	33
		Anemia	33	20
		Leucopenia	14	12
	Frecuente	Pancitopenia*	1	1
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica <sup>d</sup>	4	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	20	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	15	2
	Desconocida	Enfermedad pulmonar intersticial	-	-

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	31	2
		Vómitos	19	1
		Estomatitis	10	2
		Náuseas	38	1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Muy frecuente	Pirexia	40	6

a Peor grado según el criterio terminológico comunes para eventos adversos del National Cancer Institute

b Excluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario, sepsis, shock séptico y sinusitis

c Incluyendo hemorragia asociada con trombocitopenia, incluyendo casos mortales

d Incluyendo los términos preferidos hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

\* Incluye eventos con un resultado mortal

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas reportadas más frecuentemente asociadas con el tratamiento con DACOGEN® incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Reacciones adversas graves relacionadas con infección, como shock séptico, sepsis y neumonía fueron reportados en pacientes que recibieron DACOGEN®.

Reacciones adversas graves relacionada con hemorragia, como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el caso de trombocitopenia grave, fueron reportadas en pacientes tratados que recibieron DACOGEN®.

Las reacciones adversas hematológicas deben ser manejadas mediante monitorización de rutina de los recuentos sanguíneos completos y tratamientos de soporte según sea necesario. Los tratamientos de soporte incluyen, administración de antibióticos profilácticos y/o soporte con factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) por neutropenia y transfusiones por anemia o trombocitopenia de acuerdo con las guías institucionales. Para situaciones donde la administración de decitabina debe retrasarse, ver sección Posología y Administración.

##### Trastornos gastrointestinales



Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiftitis durante el tratamiento con decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina.

#### Información posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥ 1/10
Frecuente	≥ 1/100 y < 1/10
Poco frecuente	≥ 1/1000 y < 1/100
Raro	≥ 1/10000 y < 1/1000
Muy raro	<1/1000, incluyendo reportes aislados

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con DACOGEN®

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de reportes espontáneos	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con DACOGEN®
Trastornos cardíacos		
Cardiomiopatía (incluyendo fracción de eyección reducida)	Muy raro	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal	Muy raro	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	Muy raro	Muy frecuente
Metabolismo y trastornos de la nutrición		
Hiperglucemia	Muy raro	Muy frecuente

#### Nuevas interacciones

#### Interacciones

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con decitabina.

Existe el potencial de una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o metabolizados por enzimas implicadas en la inactivación de decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos fármacos se combinan con DACOGEN®.

#### Impacto de los fármacos co-administrados con decitabina

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se esperan que interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP450 ya que el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema sino por la desaminación oxidativa.

El desplazamiento de la decitabina de su unión a las proteínas plasmáticas por fármacos co-administrados es improbable dado que la unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%) de decitabina es insignificante.

Los datos in vitro indicaron que la decitabina es un mal sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y por tanto no es propenso a interacciones con inhibidores de la P-gp.

Impacto de la decitabina sobre los fármacos co-administrados

Debido a su baja unión a las proteínas plasmáticas in vitro (< 1%), es improbable que la decitabina desplace a los fármacos co-administrados de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) terapéutica observada. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por la CYP y es improbable la interacción con agentes metabolizados por estas vías.

La decitabina ha demostrado ser un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp in vitro y por tanto tampoco se espera que afecte el transporte mediado por la P-gp de los fármacos co-administrados

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

### 3.1.9.13. CONTRACTUBEX ® GEL

Expediente : 19924352  
Radicado : 20191222722  
Fecha : 13/11/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contiene 10 g de Extracto Cepae

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:

Tratamiento de las escaras hipertróficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos extracto cepae, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al metil-4-hidroxibenzoato (parabenos) o a cualquiera de los otros ingredientes.

Precauciones y advertencias: contractubex contiene metil-4-hidroxibenzoato, que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede producir reacciones cutáneas locales, por ejemplo dermatitis de contacto.



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 08/12/2016 Vo.2
- Información para Prescribir Versión 08/12/2016 Vo.2

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

### 3.1.9.14. MICROLUT

Expediente : 19903056  
Radicado : 20191223152  
Fecha : 13/11/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0.03 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:  
Anticonceptivo hormonal.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Microlut no se debe usar en presencia de cualquiera de las condiciones que se mencionan a continuación. Si alguna de las condiciones aparece durante el uso de microlut, debe interrumpirse el uso de la preparación inmediatamente.

- conocimiento o sospecha de embarazo
- trastorno tromboembólico venoso activo
- enfermedad arterial y cardiovascular presente o previa (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca)
- diabetes mellitus con afectación vascular
- presencia o antecedente de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- conocimiento o sospecha de enfermedades malignas dependientes de hormonas sexuales
- sangrado vaginal anormal de origen no determinado
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Advertencias

Si se presenta cualquiera de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación, los beneficios del uso de microlut deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y se deberá informarle de ello antes de que decida comenzar a usarlo. En el caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas enfermedades o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico debe decidir si debe interrumpirse el uso de microlut.

## Trastornos circulatorios

De los estudios epidemiológicos se obtuvo poca evidencia de una asociación entre las píldoras que sólo contienen progestágeno y un mayor riesgo de infarto de miocardio y tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con la edad, la hipertensión arterial y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión arterial el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar solo ligeramente con las píldoras que contienen sólo progestágeno.

Puede haber un aumento ligero, pero no estadísticamente significativo, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de píldoras que contienen sólo progestágeno.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de tromboembolismo venoso (tev) incluyen antecedentes personales o familiares positivos (tev en un hermano o un padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad e inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor. En caso de inmovilización por largo plazo, es aconsejable suspender el uso de microlut (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad completa.

Debe considerarse un aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento debe interrumpirse de inmediato si hay síntomas o sospecha de un episodio trombótico arterial o venoso.

## Tumores

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ( $rr = 1.24$ ) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados (aoc) formulados a base de estrógenos y progestágenos. El aumento de riesgo desaparece gradualmente en un transcurso de 10 años posteriores a la suspensión de los aoc. Dado que el cáncer de mama rara vez se presenta en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el diagnóstico de casos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados es ligero en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno es posiblemente de magnitud similar a la asociada con el aoc. Sin embargo, en cuanto a las preparaciones que contienen sólo progestágeno, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, y por lo tanto, es menos concluyente que la de los aoc. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado del aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de ao, a los efectos biológicos de los ao, o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias habituales tienden a detectarse en estadios clínicamente más tempranos que los diagnosticados en usuarias que nunca los habían utilizado.



Raramente se han reportado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente tumores hepáticos malignos, en usuarias de anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

#### Otras condiciones

Las píldoras que contienen sólo progestágeno, en general, no parecen afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida durante el uso de microlut, es aconsejable suspender microlut.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que se hayan producido por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de microlut.

Aunque microlut puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que toman píldoras que contienen sólo progestágeno. No obstante, las mujeres diabéticas, también aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben mantenerse bajo estricta observación mientras toman microlut.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman microlut.

Los embarazos que se producen entre las usuarias de la píldora que contiene sólo progestágeno son más propensos a ser ectópicos que los embarazos entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o con deterioro de la función tubárica, se debe tomar la decisión de utilizar microlut sólo después de sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Si se presentan dolores en la parte inferior del abdomen junto con un patrón de ciclo irregular (amenorrea o amenorrea seguida de hemorragia persistente), se debe considerar un embarazo extrauterino.

Pueden presentarse folículos ováricos persistentes (a menudo denominados como quistes ováricos funcionales) durante el uso de microlut. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados desaparecen espontáneamente durante dos o tres meses de observación.

#### Examen médico/ consulta médica

Se deben obtener antecedentes médicos completos y realizar exámenes físicos antes de comenzar o reanudar el uso de microlut, guiándose con las contraindicaciones y las advertencias, y estas actividades se deben repetir por lo menos anualmente durante el uso de microlut. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse especial atención a la presión arterial, a las mamas, al abdomen y a los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (sida) y otras enfermedades de transmisión sexual.

#### Reducción de la eficacia



La eficacia de microlut podría disminuir en caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados, vómito y/o diarrea o medicamentos concomitantes.

#### Reducción del control del ciclo

- sangrado menstrual

El sangrado menstrual se produce a intervalos normales y en la mayoría de los casos es de duración e intensidad normales. Sin embargo, se han observado tanto intervalos más cortos como más prolongados.

- procedimiento en caso de sangrado intermenstrual

Se puede producir sangrado intermenstrual de intensidad variable, especialmente durante los primeros meses. No constituye una razón médica para suspender la toma de comprimidos, siempre y cuando puedan descartarse causas orgánicas de dicho sangrado por medio de medidas diagnósticas adecuadas.

No es aconsejable tratar de influir en las alteraciones del ciclo con la administración adicional de un estrógeno; esto sólo serviría para revertir los cambios producidos por microlut en el moco cervical, poniendo en riesgo considerable el efecto anticonceptivo.

- ausencia de sangrado por privación

Puede ocurrir amenorrea en algunas mujeres, en la mayoría de los casos sólo durante uno o dos periodos menstruales. En casos raros el sangrado puede ausentarse por intervalos más largos.

Si no se produce el sangrado menstrual en las 6 semanas posteriores a la última menstruación, debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con la toma del comprimido.

#### Advertencias y precauciones

- no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

#### Embarazo y lactancia:

##### Embarazo

Microlut no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con microlut, debe suspenderse la ingesta. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que utilizan anticonceptivos orales antes del embarazo ni efecto teratogénico cuando se tomaron anticonceptivos orales inadvertidamente durante el embarazo temprano.



## Lactancia

Los anticonceptivos hormonales no se recomiendan como método anticonceptivo de primera elección durante la lactancia, pero se considera que los métodos que contienen sólo progestágeno conforman la categoría de elección inmediatamente posterior después de los métodos no hormonales. No parece haber ningún efecto adverso sobre el crecimiento o el desarrollo infantil al usar cualquier método que contiene sólo progestágeno después de seis semanas posteriores al parto. Aparentemente los métodos que contienen sólo progestágeno no afectan la cantidad o calidad de la leche materna, sin embargo, sí se excretan pequeñas cantidades de la sustancia activa en la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:  
Efectos no observados.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 08
- Información para Prescribir Versión 08
- 

Nueva dosificación

## Posología

### ¿Cómo tomar Microlut?

La tasa de embarazos con las píldoras que sólo contienen progestágeno es ligeramente superior a la de combinaciones de estrógeno y progestágeno orales. Los anticonceptivos orales combinados, cuando se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. La tasa de falla puede aumentar cuando se olvida tomar las píldoras o cuando se toman incorrectamente.

La posología de Microlut es un comprimido al día sin interrupción, tomados a la misma hora todos los días, con un poco de agua o de una bebida líquida, según sea necesario. Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase a lo largo de los 35 días sin tomar en cuenta el sangrado. Esto significa que después de que el primer envase se ha terminado el siguiente deberá iniciarse sin interrupción. Siempre se debe hacer el intento de mantener un intervalo de exactamente 24 horas entre las tomas de los comprimidos. Por ningún motivo debe excederse este intervalo por más de 3 horas.

De lo contrario el efecto anticonceptivo puede disminuir. Sólo puede garantizarse una máxima confiabilidad de Microlut cuando las pacientes se apegan lo más estrictamente posible a los intervalos de 24 horas.

### ¿Cómo comenzar a tomar Microlut?

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- Cambio de un anticonceptivo oral combinado (AOC) anillo vaginal o parche transdérmico.

Si la mujer ha utilizado correcta y consistentemente el AOC previo, debe comenzar a tomar Microlut justo un día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene las sustancias activas) de su AOC previo y, por lo tanto, omitir el intervalo libre de píldora de

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



este AOC. Si un anillo vaginal o parche transdérmico se ha usado correcta y consistentemente antes del cambio, la mujer debe comenzar a usar Microlut el día de la extracción del último anillo vaginal o parche transdérmico de un envase de un ciclo y, por lo tanto, omitir el intervalo libre de hormonas de este producto

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto Versión 08
- Información para Prescribir Versión 08

#### Nueva dosificación

#### Posología

##### ¿Cómo tomar Microlut?

La tasa de embarazos con las píldoras que sólo contienen progestágeno es ligeramente superior a la de combinaciones de estrógeno y progestágeno orales. Los anticonceptivos orales combinados, cuando se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. La tasa de falla puede aumentar cuando se olvida tomar las píldoras o cuando se toman incorrectamente.

La posología de Microlut es un comprimido al día sin interrupción, tomados a la misma hora todos los días, con un poco de agua o de una bebida líquida, según sea necesario. Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase a lo largo de los 35 días sin tomar en cuenta el sangrado. Esto significa que después de que el primer envase se ha terminado el siguiente deberá iniciarse sin interrupción. Siempre se debe hacer el intento de mantener un intervalo de exactamente 24 horas entre las tomas de los comprimidos. Por ningún motivo debe excederse este intervalo por más de 3 horas.

De lo contrario el efecto anticonceptivo puede disminuir. Sólo puede garantizarse una máxima confiabilidad de Microlut cuando las pacientes se apegan lo más estrictamente posible a los intervalos de 24 horas.

##### ¿Cómo comenzar a tomar Microlut?

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- Cambio de un anticonceptivo oral combinado (AOC) anillo vaginal o parche transdérmico.

Si la mujer ha utilizado correcta y consistentemente el AOC previo, debe comenzar a tomar Microlut justo un día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene las sustancias activas) de su AOC previo y, por lo tanto, omitir el intervalo libre de píldora de este AOC. Si un anillo vaginal o parche transdérmico se ha usado correcta y consistentemente antes del cambio, la mujer debe comenzar a usar Microlut el día de la extracción del último anillo vaginal o parche transdérmico de un envase de un ciclo y, por lo tanto, omitir el intervalo libre de hormonas de este producto.



**3.1.9.15. CIPRO ® XR 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA**

Expediente : 19940812  
Radicado : 20191223171  
Fecha : 13/11/2019  
Interesado : Bayer S.A.

**Composición:**

Cada tableta de liberación programada contiene 366.7 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación inmediata) + 41.7 mg de Ciprofloxacino Betaína + 302.74 mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP (capa de liberación controlada) + 464.3 mg de Ciprofloxacino Betaína

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias: los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 09 del 10.May.2019
- Información para Prescribir Versión CCDS 09 del 10.May.2019

Nueva dosificación

Posología y método de administración

Método de administración

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonofritis aguda no complicada
- Hasta 7 días para comprimidos recubiertos de Cipro® de liberación modificada de 1000 mg en diarrea bacteriana

#### Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada.

En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas: 1 x 1000 mg una vez al día

En diarrea bacteriana: 1 x 1000 mg una vez al día

#### Dosis faltante

Si se omitiera una dosis, deberá tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde el mismo día. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis faltante.

#### Nuevas contraindicaciones

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras Fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina
- Embarazo, Lactancia y menores de 18 años.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) no deben recibir comprimidos recubiertos de Cipro® de 1000 mg de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos de liberación modificada de 1000 mg Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (comprimidos excepto la formulación de liberación modificada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento.

El uso de comprimidos recubiertos de liberación modificada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

#### Trastornos cardíacos

Cipro® está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro® con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

#### Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro® y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

#### Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro® e iniciar la terapia



adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

#### Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®.

#### Miastenia grave

Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

#### Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de Ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

#### Convulsiones

Se sabe que Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro® solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.

#### Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro®. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro® e implementar medidas adecuadas

#### Neuropatía periférica

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro®, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestésias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

#### Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro® deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar)

#### Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

#### Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej. sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre

#### Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados negativos falsos en las muestras de pacientes que están actualmente tomando Cipro®.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Eventos adversos

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Ciprofloxacino se resumen en la tabla que sigue. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.



Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),  
frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),  
poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ),  
infrecuentes ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ),  
muy infrecuentes ( $< 1/10,000$ ).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”

Tabla 1: Tabla de RAM

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	<del>Frecuentes</del>	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		<del>Eosinofilia</del>	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia <del>Trombocitemia</del>	Anemia hemolítica <del>Agranulocitosis</del> <del>Leucopenia</del> (potencialmente mortal) <del>Mielodistrofia</del> (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema <del>Urticaria</del>	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas <del>autolesivas</del> , tales como <del>ideación suicida</del> , intento de suicidio)	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta <del>autolesiva</del> , como <del>ideación/pensamientos suicidas</del> e intento de suicidio o suicidio consumado)	



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
		abdominales Dispepsia Flatulencia			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)

Acta No. 02 de 2020 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	No conocidas
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres.	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominantemente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K)

\* Estos eventos fueron reportados durante el periodo posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (consulte "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):



Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, <del>trombocitopenia</del> , confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	<del>Pancitopenia, mielodistrofia</del> , choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

*<Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto para "Superinfecciones micóticas" y "Dolor inespecífico").>*

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro®, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos conteniendo cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. comprimidos de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado o bien 12 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H2.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción en grado significativo.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro® aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

La metoclopramida acelera la absorción del ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad del ciprofloxacino.

Omeprazol



La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de  $C_{máx}$  y AUC del ciprofloxacino.

#### Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la  $C_{máx}$ : 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del AUC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro®

#### Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

#### Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

#### Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro® y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro® en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro® y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

#### Metotrexato

Su administración concomitante con Cipro® puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría potencialmente aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de presentar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro®.

#### Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de Fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

#### Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

#### Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro® con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (international normalized ratio) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de Cipro® con un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

#### Duloxetina

En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede resultar en un aumento de los valores del AUC y la  $C_{máx}$  de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante

#### Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la  $C_{máx}$  y el AUC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente. Durante la administración concomitante con Cipro® y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

#### Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

#### Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro®.

#### Sildenafil

La  $C_{máx}$  y el AUC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg; por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro® en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

#### Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante

Zolpidem

La administración concomitante de ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

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

**3.1.9.16. CERTICAN® 0.25 MG TABLETAS  
CERTICAN® 0.5 MG TABLETAS  
CERTICAN 0.75 MG TABLETAS  
CERTICAN® 1 MG TABLETAS**

Expediente : 19946774 / 19946772 / 19946766 / 19946771  
Radicado : 20191224373 / 20191224371 / 20191224360 / 20191224361  
Fecha : 14/11/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 0.25 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.50 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.75 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 1 mg de Everolimus BHT

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímús y con corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Actualización en advertencias y precauciones

Hiperlipidemia

La utilización de certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrolímús en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0947-s de 5 de noviembre de 2018 versión armonizada

Nueva dosificación

Posología y administración

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de supervisar las concentraciones sanguíneas de everólimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales o cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con trasplantes renales, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos. En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everólimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No obstante, se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

- Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad.
- No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everólimus entre los pacientes de  $\geq 65$ –70 años y los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre.

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus.

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedición y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días.

Para Comprimidos/Tabletas de Certican exclusivamente: Los Comprimidos/Tabletas de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everólimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus  $\geq 3,0$  ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everólimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus durante la administración simultánea de

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas ( $C_0$ ) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everólimus, la concentración de este puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [ $C_0$ ] es inferior a los 50 ng/ml).

#### Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

$C_0$ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes	Meses	Meses	Meses
Grupos de Certican	1	2-3	4-5	6-12
	100- 200	75-150	50-100	25-50

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina ( $C_0$ ) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones  $C_2$  inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican. Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina < 60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas ( $C_0$ ) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

$C_0$ deseada de ciclosporina	Mes	Mes	Meses	Mes es 5 -6	Meses
	1	2	3-4		7-12

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	a (ng/ml)				
Grupo de	200-	150-	100-	75-	50-100
Certican	350	250		150	

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) de everólimus en el estado de equilibrio sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina ( $C_0$ ) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

#### Dosis de tacrólimus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrólimus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrólimus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrólimus ( $C_0$ ), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrólimus en los ensayos clínicos comparativos.

#### Nuevas contraindicaciones

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everólimus, al sirólimus o a cualquiera de los excipientes.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias y precauciones

#### Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no combinado con un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrólimus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrólimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Combinación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular



mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a una mayor inmunodepresión.

#### Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoos). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales. Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) debida al virus JC, que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones, que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó la profilaxis postrasplante contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) y la infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo para los pacientes con riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

#### Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas ( $C_0$ ) y el ajuste de la dosis de everólimus en los pacientes con disfunción hepática.

#### Interacción con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus cada vez que se coadministran o retiran inductores o inhibidores de la CYP3A4.

#### Linfomas y otras neoplasias malignas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen protectores solares adecuados.

#### Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión o el tacrólimus en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de vigilar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipemiantes y realizarán los reajustes alimentarios adecuados. En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia severa resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Certican.



En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de dichos medicamentos.

#### Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.

#### Everólimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando esta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, la administración de Certican con tacrólimus en dosis reducida no produjo una agravación de la función renal en comparación con el tacrólimus en dosis convencional.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

#### Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everólimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes. En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

#### Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

#### Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante, tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocele, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. En los pacientes con trasplante cardíaco aumenta la frecuencia de derrame pericárdico y pleural, y en los receptores de un trasplante hepático aumenta la frecuencia de hernias incisionales.



### Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un ICN puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

### Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

### Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

### Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everólimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

### Riesgo de intolerancia a los excipientes

No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosa-galactosa.

### Nuevas reacciones adversas

### Reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT]).

Certican, combinado con tacrólimus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT). El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplantes hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis



completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina. En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

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

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR <sup>9</sup>	Pauta con MFS <sup>9</sup>	EVR	Pauta con MFS	EVR + TA C red. <sup>9</sup>	TAC <sup>9</sup> de comp.
		N = 27	N = 27	N = 27	N = 26	N = 245	N = 24
		4	3	9	8	(100%)	1
		(100%)	(100%)	(100%)	(100%)		(100%)
Infecciones e infestaciones							



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR <sup>9</sup> 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS <sup>9</sup> N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. <sup>9</sup> N = 245 (100%)	TAC <sup>9</sup> de comp. N = 24 1 (100%)
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente <sup>1</sup>	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente <sup>2</sup>	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR <sup>9</sup> 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS <sup>9</sup> N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. <sup>9</sup> N = 245 (100%)	TAC <sup>9</sup> de comp. N = 24 1 (100%)
púrpura trombocitopénica a trombótica y el síndrome urémico hemolítico)							
Trastornos endocrinos							
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes reciente aparición	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente <sup>3</sup>	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente <sup>4</sup>	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR <sup>9</sup> 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS <sup>9</sup> N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. <sup>9</sup> N = 245 (100%)	TAC <sup>9</sup> de comp. N = 24 1 (100%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>							
Derrame pleural	Muy frecuente <sup>1</sup>	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente <sup>1</sup>	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente <sup>1</sup>	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente <sup>5</sup>	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor orofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>							
Hepatitis infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente <sup>6</sup>	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>							
Proteinuria	Frecuente <sup>2</sup>	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente <sup>7</sup>	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>							
Disfunción	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)

Acta No. 02 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR <sup>9</sup> 1,5 mg N = 27 4 (100%)	Pauta con MFS <sup>9</sup> N = 27 3 (100%)	EVR 1,5 mg N = 27 9 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TA C red. <sup>9</sup> N = 245 (100%)	TAC <sup>9</sup> de comp. N = 24 1 (100%)
eréctil							
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración							
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy frecuente	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Exploraciones complementarias							
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente <sup>8</sup>	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

<sup>1</sup> Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

<sup>2</sup> Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

<sup>3</sup> En el trasplante cardíaco.

<sup>4</sup> En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

<sup>5</sup> La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

<sup>6</sup> Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

<sup>7</sup> En el trasplante renal.

<sup>8</sup> Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT),  $\gamma$ -glutamil-transferasa ( $\gamma$ -GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

<sup>9</sup> EVR: Everólimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrólimus.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Quiste ovárico

#### Nuevas interacciones

#### Interacciones

El everólimus se metaboliza principalmente en el hígado y en menor grado en la pared intestinal por la CYP3A4. Es asimismo sustrato de la glucoproteína P (gpP), una bomba de expulsión de fármacos. Por consiguiente, la absorción y la eliminación ulterior del everólimus presente en la circulación general pueden verse influidas por fármacos que afecten a la CYP3A4 o la gpP.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

#### Rifampicina (inductor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de rifampicina, seguido de una dosis única de Certican, prácticamente triplica la depuración del everólimus, disminuyendo la  $C_{máx}$  en un 58% y el AUC en un 63%. No se recomienda su combinación con rifampicina.

#### Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la  $C_{máx}$  y el AUC del everólimus fueran 3,9 y 15,0 veces mayores, respectivamente.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

#### Inductores e inhibidores potentes de la CYP3A4

No se recomienda el tratamiento simultáneo con inductores o inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, rifampicina, rifabutina).

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

#### Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

La biodisponibilidad del everólimus aumenta considerablemente cuando se coadministra con ciclosporina. En un estudio con dosis únicas en sujetos sanos, la ciclosporina para microemulsión aumentó un 168% el AUC del everólimus (entre un 46% y un 365%) y un 82% la  $C_{máx}$  (entre un 25% y un 158%) con respecto a la administración del everólimus solo. Si se modifica la dosis de ciclosporina puede ser necesario ajustar la dosis de everólimus.



#### Eritromicina (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de eritromicina, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de everólimus fueran 2,0 y 4,4 veces mayores, respectivamente.

#### Verapamilo (inhibidor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de verapamilo, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de everólimus fueran 2,3 y 3,5 veces mayores, respectivamente.

#### Interacciones que afectan el uso de otros fármacos

##### Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y de la gpP)

Certican ejerció una influencia clínica mínima en la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibían ciclosporina para microemulsión.

##### Octreotida

La coadministración de everólimus y octreotida de absorción lenta aumenta la  $C_{m\acute{i}n}$  de octreotida con un cociente de medias geométricas (everólimus/placebo) de 1,47.

##### Atorvastatina (sustrato de la CYP3A4) y pravastatina (sustrato de la gpP)

La administración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina a sujetos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everólimus, ni tampoco afectó la biorreactividad plasmática total de la HMG-CoA-reductasa de forma clínicamente importante. No obstante, estos resultados no se pueden extrapolar a otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

Se debe estar atento a la aparición de rabdomiólisis y otros eventos adversos descritos en la información relativa a la prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

##### Midazolam (sustrato de la CYP3A4)

En un estudio de interacción farmacológica de diseño cruzado con dos períodos de secuencia fija, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam (en el período 1) y 10 mg de everólimus una vez al día durante 5 días y, junto con la última dosis de everólimus, una dosis única de 4 mg de midazolam (en el período 2). La  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam fue 1,25 veces mayor (IC del 90%: 1,14; 1,37) y el AUC $_{\infty}$ , 1,30 veces mayor (1,22; 1,39). La vida media del midazolam permaneció inalterada. Este estudio reveló que el everólimus es un inhibidor débil de la CYP3A4.

#### Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

##### Interacciones que afectan el uso de Certican

##### Inductores moderados de la CYP3A4

Los inductores de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del everólimus y reducir sus concentraciones sanguíneas (p. ej., la hierba de san Juan –*Hypericum perforatum*–, anticonvulsivos [p. ej., la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína], y fármacos contra el VIH [p. ej., el efavirenz y la nevirapina]).



#### Inhibidores moderados de la CYP3A4

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 y la gpP pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everólimus (p. ej., antimicóticos, como el fluconazol; antagonistas del calcio, como el nicardipino y el diltiazem; inhibidores de la proteasa, como el nelfinavir, el indinavir y el amprenavir).

#### Inhibidores de la gpP

Los inhibidores de la gpP pueden reducir la salida de everólimus de las células intestinales y aumentar la concentración sanguínea de este fármaco.

#### Sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6

In vitro, el everólimus es un inhibidor competitivo de la CYP3A4 y la CYP2D6, capaz de aumentar las concentraciones de los fármacos eliminados por dichas enzimas. Por consiguiente, se debe tener cautela cuando se administre everólimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción in vivo se llevaron a cabo sin la administración concurrente de ciclosporina.

#### Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas, por lo cual estas pueden perder eficacia durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas).

#### Interacciones con alimentos o bebidas

#### Pomelo

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la gpP y deben evitarse

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

### 3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

#### 3.1.12.1. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20191183302 / 20191185719  
Fecha : 08/10/2019  
Interesado : Stendhal - Amalia Di Giacomo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Anfotericina B Liposomal del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM,

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



verifica que ya se emitió el concepto en el Acta No. 26 de 2019, numeral 3.1.12.2., donde se excluyó del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles el medicamento Anfotericina B Liposomal

Se reitera que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 es obligatorio el reporte de la no comercialización temporal o definitiva de los medicamentos en el país en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)”

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13\_ autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente.

### 3.1.12.2. L ASPARAGINASA 1000 UI/1mL

Radicado : 20191194787  
Fecha : 04/10/2019  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento L asparaginasa 1000 UI/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), informan que como titular cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. En la gestión de la alerta de desabastecimiento se evidenció:

- La información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (*SISMED*) identifica en el reporte de ventas de los titulares de registros sanitarios de L Asparaginasa E Coli, una estabilización en el mercado.
- Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata

5. Sobre la disponibilidad actual del medicamento en el país:

Las cantidades reportadas como importadas y disponibles por el interesado de la referencia y las empresas que aplicaron al mecanismo de medicamento vital no disponible, satisfacen la demanda del país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento que se lista a continuación

**L ASPARAGINASA 1000 UI/1mL**

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 es obligatorio el reporte de la no comercialización del medicamento en el país: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)”

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13\_ autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente. Recordar lo previsto por la Circular 06 de 2018 "Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de Medicamentos -SISMED y se dictan otras disposiciones" que incluirá los medicamentos vitales no disponibles, para reportar a partir de enero de 2020 la información de venta del último trimestre de 2019

**3.1.12.3 HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / MI, 20 µg / 1 mL y 40 µg /1 mL**

Radicado : 20191195467  
Fecha : 04/10/2019  
Interesado : Sanofi Pasteur SA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Hepatitis B -Virus Inactivado - Antígeno de Superficie del Virus de la Hepatitis B (HBSAG) Suspensión Inyectable de 3, 20 y 40 microgramos por

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. En la gestión de la alerta de desabastecimiento se evidenció:
  - La información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (*SISMED*) identifica el reporte de ventas del medicamento de la referencia
  - Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata
  - El interesado ha aportado información de la importación de medicamento de la referencia, en cantidades que pueden atender la demanda en el país
5. Sobre la disponibilidad actual del medicamento en el país:

Las cantidades reportadas como importadas y disponibles por el interesado de la referencia y las empresas que aplicaron al mecanismo de medicamento vital no disponible, satisfacen la demanda del país. El titular ha superado las causas que originaron la no disponibilidad del medicamento.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento que se lista a continuación

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 3 µg / MI**

**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 20 µg / 1 mL**

**HEPATITIS B -VIRUS INACTIVADO - ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg) SUSPENSIÓN INYECTABLE 40 µg / 1 mL**

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 es obligatorio el reporte de la no comercialización del medicamento en el país: "(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente. Recordar lo previsto por la Circular 06 de 2018 "Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de Medicamentos -SISMED y se dictan otras disposiciones" que incluirá los medicamentos vitales no disponibles, para reportar a partir de enero de 2020 la información de venta del último trimestre de 2019

**3.1.12.4 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Radicado : 20191197323  
Fecha : 08/10/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL Suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que a pesar de la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, existen alternativas terapéuticas.

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

**3.1.12.5 TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL**

Radicado : 20191199410  
Fecha : 10/10/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que cuentan con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

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

### 3.1.12.6 DAPSONA TABLETAS X 50 MG

Radicado : 20191198249  
Fecha : 10/10/2019  
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento DAPSONA tabletas x 50 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. En el análisis del estado de abastecimiento de Dapsona tabletas x 50 mg se evidenció:

- El reporte de ventas según SISMED año 2019 inicia en septiembre de 2019 para las tabletas de 50 mg
- Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata

6. Sobre la disponibilidad actual de Dapsona tabletas x 50 mg en el país:

- De acuerdo con la información disponible en el Invima (CUM 01 de noviembre de 2019) existen dos registros sanitarios de dapsona tabletas, uno para la concentración de 50 mg y otro para 100 mg.
- El balance de la información indica que acaban de iniciar ventas en el país y no se tiene un comportamiento aún estable

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, no excluye el medicamento de la referencia del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: "(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente. Recordar lo previsto por la Circular 06 de 2018 "Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de Medicamentos -SISMED y se dictan otras disposiciones" que incluirá los medicamentos vitales no disponibles, para reportar a partir de enero de 2020 la información de venta del último trimestre de 2019

### 3.1.12.7 INDOMETACINA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20191198247  
Fecha : 09/10/2019  
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:



1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.
5. En el análisis del abastecimiento de indometacina Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL se evidenció:
  - No aportan información de tendencia de ventas del medicamento en el país o datos que permitan establecer la estabilidad de la oferta en el mercado
  - Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, no excluye el medicamento que se lista a continuación del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)”

En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias y dar cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13\_ autorización de importación de Medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente. Recordar lo previsto por la Circular 06 de 2018 "Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Medicamentos -SISMED y se dictan otras disposiciones" que incluirá los medicamentos vitales no disponibles, para reportar a partir de enero de 2020 la información de venta del último trimestre de 2019**

**3.1.12.8 INHIBIDOR C1 ESTERASA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 500UI**

Radicado : 20191199474  
Fecha : 10/10/2019  
Interesado : Baxalta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento INHIBIDOR C1 ESTERASA Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que consideran que cumplen con los criterios establecidos en la normatividad vigente

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

**3.1.12.9. DAPSONA TABLETAS X 100mg**

Radicado : 20191202414  
Fecha : 18/10/2019  
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Dapsona Tabletas x 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a que cuentan con registro sanitario nuevo e inician la fabricación de unidades necesarias para cubrir demanda del país.

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

**3.1.12.10. CIDOFOVIR 75 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Radicado : 20191204525  
Fecha : 18/10/2019  
Interesado : Asociación Colombiana de Infectología ACIN

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Cidofovir 75 mg/ml solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en pacientes severamente inmunosuprimidos, postransplantados de células madres hematopoyéticas o de órgano sólido, pacientes con VIH-SIDA y algunos recién nacidos que cursen con infecciones por Poliomavirus BK, citomegalovirus y adenovirus. Aclaran que el uso debe realizarse asociado con el medicamento Probenecid tabletas.



**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, una vez revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima precisa:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, estipula en el artículo 17, numeral 17.4 dentro de las funciones de la SEM, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” en su artículo 3, estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas” Es decir debe contar con evaluación de la eficacia y seguridad
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. La Evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos (evaluación farmacológica) es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014 y es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNIMB, donde se analiza la evidencia científica alegada por los interesados.

La Evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
  - Seguridad
  - Dosificación
  - Indicaciones
  - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
  - Relación beneficio-riesgo
  - Toxicidad
  - Farmacocinética
  - Condiciones de comercialización
  - Restricciones especiales
5. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
    - El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En el artículo 3 el decreto mencionado, estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
- En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

Por lo anterior, para la inclusión del medicamento Cidofovir en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, se requiere la evaluación de la seguridad y eficacia para las indicaciones solicitadas, mediante la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora y la asignación de la Norma farmacológica.

Adicionalmente la solicitud de la evaluación farmacológica del Cidofovir puede incluir la solicitud de inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales o disponibles, que implica aportar la información necesaria para demostrar que el producto es indispensable, irremplazable que no cuenta con sustitutos en el mercado, que no se encuentre en investigación clínica para las indicaciones con que presenta la solicitud y que por razones de baja rentabilidad no se comercialice en el país. Revisada la información disponible se encuentra que a la fecha no se ha presentado un interesado en realizar el trámite en mención, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no aprueba la solicitud.

### 3.1.12.11. PROBENECID TABLETAS X 500 mg

Radicado : 20191204525

Fecha : 18/10/2019

Interesado : Asociación Colombiana de Infectología ACIN

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Probenecid tabletas x 500 mg en el listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en pacientes prescritos con Cidofovir solución inyectable, con el fin de “inhibir/disminuir la eliminación tubular renal del CDF, consiguiendo un incremento de sus niveles séricos y una disminución de la concentración urinaria, protegiendo así el túbulo renal y mejorando su biodisponibilidad”

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, una vez revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima precisa:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, estipula en el artículo 17, numeral 17.4 dentro de las funciones de la SEM, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias



2. El Decreto 481/2004 Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” en su artículo 3, estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas” Es decir debe contar con evaluación de la eficacia y seguridad
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. La Evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos (evaluación farmacológica) es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014 y es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNIMB, donde se analiza la evidencia científica alegada por los interesados.

La Evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto:

- Eficacia
  - Seguridad
  - Dosificación
  - Indicaciones
  - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
  - Relación beneficio-riesgo
  - Toxicidad
  - Farmacocinética
  - Condiciones de comercialización
  - Restricciones especiales
5. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:
    - El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
    - En el artículo 3 el decreto mencionado, estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
    - En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

Por lo anterior, para la inclusión del medicamento Probenecid tabletas en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, se requiere la evaluación de la seguridad y eficacia para las indicaciones solicitadas, mediante la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora y la asignación de la Norma farmacológica.

Adicionalmente la solicitud de la evaluación farmacológica del Probenecid tabletas puede incluir la solicitud de inclusión del medicamento en el listado de medicamentos vitales o disponibles, que implica aportar la información necesaria para demostrar que el producto es indispensable, irremplazable que no cuenta con sustitutos en el mercado, que no se encuentre en investigación clínica para las indicaciones con que presenta la solicitud y que por razones de baja rentabilidad no se comercialice en el país. Revisada la información disponible se encuentra que a la fecha no se ha presentado un interesado en realizar el trámite en mención, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no aprueba la solicitud.

**3.1.12.12 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Radicado : 20191208119

Fecha : 23/10/2019

Interesado : Lafranco S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Acetato de Medroxiprogesterona 50 mg + Cipionato de Estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) por retomar la fabricación regular en su entidad.

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

**3.1.12.13. HEMINA HUMANA x 25mg / 1 mL de SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Radicado : 20191216917

Fecha : 05/11/2019

Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el retiro del medicamento Hemina humana x 25mg /1 ml solución concentrada para infusión, del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que las indicaciones del medicamento panhematin se asimilan a las de la hematina: "Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente" de acuerdo a lo aprobado en el acta 13/2019 SEMNNIMB

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

### 3.1.12.14. AMINOFILINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 24mg/1mL Y 25mg/1mL

Fecha : 05/11/2019

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento Aminofilina solución inyectable x 24mg/1mL y 25mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que se ha identificado el desabastecimiento que afecta a un subgrupo de pacientes que no responden a las demás alternativas terapéuticas para la broncodilatación. Se ha solicitado también esta inclusión por parte de médicos especialistas en medicina nuclear para uso no incluido en el registro sanitario, UNIRS, como antagonista del dipiridamol en las pruebas de perfusión miocárdica

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

### 3.1.13 UNIFICACIONES

#### 3.1.13.1 GLICERINA + CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA

Radicado : 2017152839

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica del medicamento con principios activos: glicerina 0.9 % + carboximetilcelulosa sódica 0.5% y forma farmacéutica solución oftálmica; relacionado con el radicado No. 2017152839.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos **GLICERINA + CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:**

**Glicerina 0.9 % + Carboximetil celulosa sódica 0.5%**

**Forma farmacéutica: Solución oftálmica**

**Indicaciones:**

**Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Contraindicaciones:**

En pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación.

**Precauciones y advertencias:**

**Generales:**

Está indicado sólo para uso tópico oftálmico. Para evitar contaminaciones, no apoyar el pico del envase sobre ninguna superficie, incluso la ocular.

Tapar el envase inmediatamente después de usar el producto.

Si se experimentase dolor ocular, cambios en la visión, continuo enrojecimiento o irritación ocular, o si las condiciones empeoran o persisten por más de 72 horas, discontinuar el uso y consultar al oftalmólogo.

No utilizar si la solución cambia de color o se enturbia.

En caso de ingestión accidental, consultar al médico.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Su aplicación puede provocar visión borrosa temporaria debido a su viscosidad por lo tanto se recomienda especial precaución de conductores de vehículos y aquellos que manipulan maquinarias.

Seguir las indicaciones del médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.

**Usuarios de lentes de contacto:** no debe ser aplicado durante el uso de lentes de contacto. Pacientes con una producción reducida de lágrimas típicamente no deben utilizar lentes de contacto. Si el uso de las lentes fuera permitido, ellas deben ser retiradas antes de la administración de la solución y recolocadas 15 minutos después a la administración del medicamento.

**Embarazo y lactancia:**

No fueron realizados estudios sobre la eficacia y la seguridad del medicamento en mujeres durante la gestación y la lactancia. Sin embargo, por sus características de medicamento de actividad tópica ocular de tipo mecánico, exclusivamente sobre la película de la lágrima, comparable a las lágrimas naturales, no es esperada alguna toxicidad de la solución presente en el medicamento con relación con la gestación y lactancia.

**Uso en personas de edad avanzada:**

No hay recomendaciones especiales con relación al uso del medicamento en personas con edad avanzada.

**Vía de administración:**

Vía Oftálmica

**Dosificación:**

Instalar 1 ó 2 gotas en el (los) ojo(s) afectado(s) tantas veces como sea necesario.



**Forma de aplicación:** Inclinar hacia abajo el frasco gotero y apretando suavemente, instalar la dosis en la conjuntiva, evitando poner el contacto la punta del gotero con la superficie ocular.

**Interacciones:**

No son conocidas las interacciones con otros medicamentos

**Reacciones adversas:**

El medicamento es generalmente bien tolerado, puede causar visión borrosa temporal después de la aplicación, debido a su viscosidad. Si se experimentase dolor ocular, cambios en la visión, continuo enrojecimiento, irritación ocular, o si las condiciones empeoran o persisten por más de 72 horas, discontinuar el uso y consultar al oftalmólogo.

**Condicion de venta:** Sin formula facultativa

### 3.1.13.2. ACIDO TRANEXAMICO

Radicado : 20191164904

Fecha : 27/08/2019

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ACIDO TRANEXAMICO en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

Cada tableta contiene **Ácido Tranexámico 500.0 mg**

Cada ampolla por 5mL contiene **Ácido Tranexámico 500mg**

**Forma farmacéutica:**

Tabletas

Solución inyectable

**Indicaciones:**

**Antifibrinolítico**

Está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo:

- Intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria.
- Menorragias.
- En pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental.
- Conización del cuello uterino.

**Contraindicaciones:**

**Tabletas y Solución inyectable**

- **Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No debe administrarse a pacientes con defectos de la visión cromática.**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis venosa y arterial aguda
- Insuficiencia renal severa
- Historial de convulsiones
- 

**Para solución inyectable:**

- No administrar por vía intratecales e intra ventriculares por riesgo de edema cerebral, convulsiones y riesgo de muerte.

**Advertencias y precauciones:**

Administrar con precaución en pacientes embarazadas, hematuria y con cuadros de coagulación intravascular.

Se debe considerar el riesgo en pacientes con antecedentes de enfermedad trombo embolica o aquellos con incidencia alta de eventos trombo embólicos.

**Uso de anticonceptivos:**

El ácido Tranexámico debe usarse con precaución en pacientes que se encuentran en tratamiento con anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal, debido a mayor riesgo de trombosis.

**Trastornos visuales:**

Se han notificado casos de oclusión venosa y arterial en pacientes que reciben ácido Tranexámico. Es importante que los pacientes informen síntomas visuales como visión borrosa, alteración de la visión en color. En caso de presentarse estos síntomas, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y debe ser valorado por un oftalmólogo.

**Convulsiones:**

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes que reciben ácido tranexámico IV en dosis altas, en cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC).

**Coagulación intravascular diseminada:**

Los pacientes con cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) no deben tratarse con ácido tranexámico. En caso de administrarse ácido tranexámico, debe limitarse a aquellos casos en los que haya una activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia aguda grave.

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

**Embarazo:**

No hay datos clínicos suficientes acerca del uso de ácido tranexámico en mujeres embarazadas.

Por tanto, aunque los estudios en animales no indican efectos teratogénicos, como medida de precaución, no se recomienda el uso de ácido tranexámico durante el primer trimestre del embarazo.

Datos clínicos sobre el uso de ácido tranexámico en diferentes situaciones clínicas hemorrágicas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, no evidenciaron efectos perjudiciales para el feto. El ácido tranexámico se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

**Lactancia**



El ácido tranexámico se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

En caso de tratamiento con anticoagulantes, se debe realizarse estricta supervisión médica. Así mismo, cualquier medicamento que tenga acción sobre la hemostasia, debe administrarse con precaución cuando se recibe concomitantemente ácido tranexámico.

La administración de estrógenos y ácido tranexámico, aumenta potencialmente el riesgo de formación de trombos.

**Reacciones Adversas:**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea Vómitos Náuseas
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Convulsiones, especialmente en caso de uso incorrecto
Trastornos oculares	No conocida	Trastornos visuales, incluyendo alteración de la visión del color
Trastornos vasculares	No conocida	Malestar general con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (por lo general después de una inyección intravenosa demasiado rápida, excepcionalmente tras la administración oral). Embolismo arterial o venoso en cualquier lugar.
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Tabletas:**

**En adultos:**

La dosis es, según el caso a tratar, de 2 a 4 g por 24 horas para dividirse en 2 o 3 dosis (es decir, de 4 a 8 tabletas por día).

**Población pediátrica**

En niños, la dosis es del orden de 20 mg / kg / día.

**Solución inyectable:**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menos que se especifique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis:

**1. Tratamiento estándar de la fibrinólisis local:**

0,5 g a 1 g de ácido tranexámico mediante inyección intravenosa lenta (= 1 ml / min) dos o tres veces por día.

**2. Tratamiento estándar de la fibrinólisis general:**

1 g de ácido tranexámico mediante inyección intravenosa lenta (= 1 ml / min) cada 6 a 8 horas, equivalente a 15 mg / kg de peso corporal.

**3. Insuficiencia renal**

En casos de insuficiencia renal que conlleva un riesgo de acumulación, el uso de ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis de ácido tranexámico se debe reducir de acuerdo con los niveles de creatinina sérica:

Creatinina sérica		Dosis IV	administración
mmol / l	mg / 10 ml		
120 a 249	1,35 a 2,82	10 mg / kg de peso corporal	Cada 12 horas
250 a 500	2,82 a 5,65	10 mg / kg de peso corporal	Cada 24 horas
> 500	> 5.65	5 mg / kg de peso corporal	Cada 24 horas

**4. insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**Población pediátrica**

En niños a partir de 1 año de edad, la dosis es del orden de 20 mg / kg / día. Sin embargo, los datos sobre eficacia, dosis y seguridad de uso son limitados.

**Población de edad avanzada**

No es necesario reducir la dosis, excepto en casos de insuficiencia renal comprobada.

**Vía de Administración:**

Tabletas: Vía oral

Solución inyectable: IV

**Condición de Venta:**

Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica.

**3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

**3.3.1. DESARNI LOCION**

Radicado : 20181200795

Fecha : 01/10/2018

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Scandinavia Pharma Ltda - Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Principio activo:

Triglicéridos de ácido Cáprico y caprílico, Aceite de girasol, Acetato de tocoferol, palmitato de retinol, lecitina, tocoferol

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones

Auxiliar en el proceso de cicatrización de heridas por presión (escaras) de grados I,II y III, úlceras venosas, arteriales y diabéticos; heridas derivadas de quemaduras

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación o no como medicamento del producto de la referencia, teniendo en cuenta las indicaciones, la composición dado que el interesado indica que el producto es un dispositivo pero no solicita el registro sanitario como un dispositivo.

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

### 3.3.2. COSMETICOS CAPILARES PARA LA CASPA Y LA SEBORREA

Radicado : 20193008359 / 20191215099

Fecha : 31/10/2019

Interesado : Scandinavia Pharma Ltda / Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica

Solicitud: La Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la categorización de los productos de la referencia. Para ello, se tienen los siguientes interrogantes:

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?
3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

El interesado solicita tener en cuenta la argumentación allegada mediante radicado No. 20191215099 del 31 de Octubre de 2019. Adicionalmente, en la búsqueda de la justicia e igualdad de condiciones para la libre competencia, se solicita que si la Sala determina que se retira el texto de Edapil Champú acerca de la seborrea, se solicite también el retiro de todas las proclamas que hagan referencia a seborrea, seborreguladores, hiperseborrea, caspa, anticaspa y anticelulitis en productos cosméticos.



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

### 3.3.3. ÁCIDO ZOLEDRONICO 4 mg

Radicado : 20193010611  
Fecha : 12/11/2019  
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la siguiente indicación: *“Hipercalemia inducida por tumores. Tratamiento de metástasis óseas osteolíticas, osteoblásticas y mixtas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas del mieloma múltiple, conjuntamente con la terapia antineoplásica estándar”*, dado que la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud indica que el Ácido Zoledronico es clasificado como músculo esquelético, medicamento para el tratamiento de enfermedad ósea medicamento que afecta la estructura y la mineralización de los huesos, bifosfonatos.

Lo anterior, toda vez que según la indicación dada en el registro, este producto se puede fabricar en áreas especiales (indicación antineoplásica) o en áreas comunes si su indicación es conforme a la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud y lo cual conlleva a una ambivalencia con la evaluación de riesgo establecida en la Resolución 3028 de 2008.

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

### 3.3.4 PACLITAXEL

Radicado: 20191234589  
Fecha: 2019/11/27  
Interesado: Grupo de Apoyo a las salas especializadas de la comisión revisora

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión la inclusión de Paclitaxel en el Anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016, listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia; lo anterior, de acuerdo con la evaluación del nivel del riesgo sanitario conforme a lo establecido en el artículo 12 de la resolución 1124 de 2016.

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

## 3.4 ACLARACIONES

### 3.4.1. TAMOXIFENO

Radicado : 20181080059 / 20191052353

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 21/03/2019  
Interesado : Laboratorios Blaskov LTDA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en Acta No. 09 de 2018, numeral 3.3.1, en el sentido de ajustar el concepto emanado a : “El Tamoxifeno No es un Antineoplásico y No es un Citostático”, así como el correspondiente ajuste de clasificación que garantice la adecuada ubicación en la clasificación o nota aclaratoria que garantice que los medicamentos del Technical Report Series (TRS 1006), sección 8.3 no requieren áreas especiales de fabricación y que corresponden a “otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer” sin que correspondan a Antineoplásicos.

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

### 3.4.2. DOTATATE

Radicado : 20191209604  
Fecha : 24/10/2019  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Pharma Nuclear

Solicitud: El Ministerio de Salud y Protección Social traslada la solicitud de la entidad Pharmed Nuclear, sobre una aclaración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.11.1., en lo relacionado con el Dotatate

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

### 3.4.3. GLIMEPIRIDA TABLETAS 2 mg Y 4 mg

Radicado : 20191226597  
Fecha : 18/11/2019  
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Ajustar las indicaciones mencionadas en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.3 por alguna de las siguientes opciones:
  - a. “tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y la reducción de peso por si solos no son suficientes para restablecer el control glucémico” (alineada con la indicación de la agencia nacional francesa)
  - b. “tratamiento en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta adecuada, el ejercicio y metformina no han sido suficientes para lograr un control de los niveles de glucemia o cuando metformina no es tolerada o está contraindicada” (alineada con el primer párrafo de la sugerencia del Acta de unificación)



2. Modificar la contraindicación "Hipoglucemia" por la siguiente contraindicación: "Episodio agudo de hipoglucemia"
3. No considerar dentro de las precauciones del Acta: "el incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular con hipoglucemiantes orales, incluyendo las sulfonilureas"

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

#### 3.4.4. DOLEX CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19906457  
Radicado : 20191196793  
Fecha : 07/10/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2, en el sentido de:

1. Aprobar la posología propuesta en la información para el consumidor e información para prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 para el producto, teniendo en cuenta que se ajusta al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, para productos OTC que contienen Acetaminofén solo o en combinación.
2. Aceptar las precauciones y advertencias, las cuales fueron ajustadas de acuerdo al concepto en el Acta No. 20 de 2019 SEM numeral 3.1.9.2.

Con base en las anteriores consideraciones, amablemente se solicita la aclaración y reconsideración del concepto emitido en Acta No. 20 de 2019 numeral 3.1.9.2. y se proceda a aprobar:

- Dosificación / Grupo etario
- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0
- Información para el Consumidor versión 11.0 (Septiembre 2019) GDSV4.0 (esta información será usada para la generación de textos en etiquetas)

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

#### 3.4.5. VICK ® 44 EXP (JARABE)

Expediente : 209473  
Radicado : 20181217170  
Fecha : 22/10/2018  
Interesado : Procter & Gamble Colombia LTDA. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100 mL contiene 1.33 g de Guaifenesina

Forma farmacéutica: Jarabe

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Expectorante

- Ayuda a aliviar la tos productiva
- Ayuda a eliminar las flemas

**Solicitud:** El intereado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido en Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.21., en el sentido de incluir en normas farmacológicas el medicamento: "Cada 100 mL contiene 1.33 g de Guaifenesina".

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

### 3.4.6. POMALYST

Radicado : 20181243640

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 11 del 2019 SEM numeral 3.4.1, en la cual se realizó la aclaración para el principio activo de la referencia, en el sentido de:

- Corregir la posología en pacientes con insuficiencia hepática, ya que en dicho concepto quedo un error de digitación en la clasificación de Child-Pugh, generando confusión de la posología establecida.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 11 del 2019 SEM, numeral 3.4.1., en el sentido de indicar que la posología para población especial con insuficiencia hepática, que aplica para el producto es como aparece a continuación, y no como en el Acta mencionada:

**Posología**

**Insuficiencia hepática**

Los pacientes que tengan insuficiencia hepática Child-Pugh A O B la dosis es de 3 mg al día.

Los pacientes que tengan insuficiencia hepática Child-Pugh C la dosis es de 2 mg al día.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por si presentan reacciones adversas y se debe reducir la dosis o suspender la administración de Pomalidomida según sea necesario.

### 3.4.7. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 25 mg LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 50 mg

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg**  
**LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100 mg**  
**LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5 mg**

Expediente : 215610 / 19935908 / 230133 / 215608 / 215612  
Radicado : 20191148160 / 20191148156 / 20191148152 / 20191148153 / 20191148162  
Fecha : 02/08/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si existe algún racional para aceptar la inclusión de una posología que no esta soportada en la indicación o si se debe incluir la indicación "Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia". Lo anterior, con el fin de evitar un uso no autorizado en el registro sanitario. Lo anterior respecto al concepto emitido en Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.9.1, por cuanto dicho concepto aprueba una posología que no es coherente con la indicación aprobada por el instituto.

**CONCEPTO** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar el concepto del Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., en el ítem de posología en el sentido de retirar la mención de la posología referente a la indicación está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia". Dado que no está aprobada

### 3.4.8. PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el Acta No 23 de 2019, numeral 3.1.13.8, en el sentido de mencionar la norma farmacológica a la cual será incluido el producto farmacéutico con principio activo peróxido de hidrogeno en las concentraciones y forma farmacéutica citadas en la mencionada acta, por cuanto no se especificó la norma sino se hizo referencia a que fueron incluidos en Norma Farmacológica.

Adicionalmente, se solicita aclarar si le aplica la condición de inclusión a norma para el principio activo peróxido de hidrogeno con concentración de 0,12 % con forma farmacéutica solución, por cuanto se encuentra en el anexo 5 13.1.6.0.N10, 13.2.2.0.N10 de Principios activos retirados de las formas farmacológicas septiembre 2019

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.8., en el sentido de indicar que el concepto aplica para las siguientes concentraciones incluidas en las normas como se especifica a continuación:

#### 13.2.2.N10 bucal

**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 1.5 g**  
**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 3.6 g**

#### 3.1.6.0.N10 piel

**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 4g**

**De la misma manera, aclara las Indicaciones para estos productos así:**

**Antiséptico y desinfectante de uso externo:**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En mucosa oral. Aplica para las siguientes concentraciones:**

**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 1.5 g**

**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 3.6 g**

**En piel. Aplica para la siguiente concentración:**

**Cada 100 mL contiene Peróxido de hidrógeno 4g**

**3.4.9. VASTAREL® LP 40 mg, cápsula dura de liberación prolongada.  
VASTAREL® LP 80 mg, cápsula dura de liberación prolongada.**

Expediente : 20124610

Radicado : 2017035264 / 2018190036 / 20181136486 / 20191087084

Fecha : 10/05/2019

Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2018, numeral 3.1.5.1, respecto a los siguientes puntos:

- Dado que el concepto indica que **“por lo tanto es preciso demostrar la eficacia a través de un estudio clínico”** manifestamos que no tenemos claro qué tipos de estudios clínicos deben presentarse para la autorización de concentraciones.
- Así mismo, solicitamos aclaración del concepto para la concentración de 40 mg, para la cual se indica “no se allegó documentación que soporte la solicitud”. Aprovechamos la oportunidad para aclarar que se trata de la misma molécula. De igual manera, tal y como se indicó en los materiales y documentación presentada para este expediente, la formulación es **homotética**. Por tal razón nos permitimos solicitar que se nos indique y aclare a qué documentación se refiere este concepto.
- 

La razón y objetivo de obtener autorización para las presentes concentraciones, está basada en necesidades posológicas del producto y tiene como objetivo permitir dosis presentadas con mayor facilidad para los usuarios, dependiendo de sus necesidades y condiciones específicas.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que debe presentar estudios clínicos que demuestren seguridad y eficacia de la nueva concentración y el nuevo esquema posológico (40 mg cada 12 h u 80 mg cada 24h), dado que lo aceptado para este producto fue soportado con estudios clínicos en los cuales se utilizó la presentación de 35 mg y un esquema cada 12h. Los estudios farmacocinéticos no reemplazan al estudio clínico en la demostración de seguridad y eficacia en situaciones como esta.

Así mismo, la Sala se permite informar al interesado que actualmente se encuentra en proceso la reevaluación de seguridad y eficacia del principio activo de acuerdo al estado del arte

Adicionalmente, la Sala aclara que la indicación para los productos a base de este principio activo será la siguiente **“está indicado como terapia de adición para pacientes con angina de pecho que persisten sintomáticos con tratamiento en primera línea o que no toleren los tratamientos de primera línea” (todos los productos con trimetazidina diclorhidrato deberán ajustarse a esta indicación).**

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.10 . PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162  
Radicado : 2017138155 / 20181063862 / 20181159949 / 20181204904 / 20191084077  
Fecha : 07/05/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene:

- Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.
- Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén
- Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulos

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta 20 de 2019 Numeral 3.1.5.1, en cuanto al ítem de dosificación en el sentido de establecer si la tabla se ajusta a la dosificación 10-15 mg/kg

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar el concepto del Acta No. 20 de 2019 SEM, numeral 3.1.5.1., con relación a la posología de tal manera que el interesado debe ajustar la posología en las concentraciones del producto de la referencia de tal suerte que se ajusten a las condiciones establecidas sin salirse de la posología recomendada que corresponde a 10 a 15 mg/kg/día sin superar 60 mg/kg/día

Siendo las 16:00 del día 24 de Enero de 2020, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**MAUREN PAOLA ARIAS ACOSTA**  
Secretaria SEM

---

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE  
ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 02 de 2020 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

**invima**  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.