



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 09 DE 2022

**SESIÓN ORDINARIA 12, 13 Y 14 DE JULIO DE 2022
AGENDA FEBRERO CORTE II DE 2022
AGENDA EXTRAORDINARIA VITALES NO DISPONIBLES DE 2022**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 08 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1. TEPACITOX®

Expediente : 20217590
Radicado : 20211265169
Fecha : 02/12/2021
Interesado : ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS

Composición:
Cada vial contiene tiotepa 100mg. Tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tepacitox® está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:
-Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.
-Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas

Precauciones y Advertencias

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos diferenciales de leucocitos y de plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el periodo de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardiaca en pacientes tratados con Tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Reacciones adversas

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de estudios clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos graves para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH aguda y EICH crónica, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: mayor propensión a las infecciones. Septicemia

Poco frecuentes: síndrome del choque tóxico.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: hipopituitarismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: estado de confusión, cambios en el estado mental.

Frecuentes: ansiedad

Poco frecuentes: delirio, nerviosismo, alucinaciones y agitación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea, visión borrosa, encefalopatía, convulsiones, parestesia.

Frecuentes: aneurisma intracraneal, trastornos extrapiramidales, trastorno cognitivo, hemorragia cerebral.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: conjuntivitis.

Frecuentes: catarata.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes: deterioro de la audición, ototoxicidad, acúfenos.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: arritmia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: taquicardia, insuficiencia cardíaca.
Poco frecuentes: miocardiopatía, miocarditis.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: linfedema, hipertensión.
Frecuentes: hemorragia, embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: síndrome de neumonía, idiopática, epistaxis.
Frecuentes: edema pulmonar, tos, neumonitis.
Poco frecuentes: hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, estomatitis, esofagitis, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, enteritis, colitis. Frecuentes: estreñimiento, perforación digestiva íleo.
Poco frecuentes: úlcera digestiva.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: enfermedad veno-oclusiva hepática, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, prurito y alopecia.
Frecuentes: eritema.
Pocos frecuentes: trastornos de la pigmentación, psoriasis eritrodérmica.
Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de espalda, mialgia, artralgia. Trastornos renales y urinarios
Muy frecuentes: cistitis hemorrágica
Frecuentes: disuria, oliguria, insuficiencia renal, cistitis, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: azoospermia, amenorrea, hemorragia vaginal.
Frecuentes: Síntomas menopáusicos, infertilidad femenina, infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, astenia, escalofríos, edema
Generalizado, inflamación en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, inflamación de las mucosas.
Frecuentes: dolor multiorgánico, dolor.

Exploraciones complementarias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy frecuentes: aumento de peso, elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, aumento de la amilasa en sangre.
Frecuentes: elevación de la creatinina en sangre, elevación de la urea en sangre, elevación de la gamma-glutamil- transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa.

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Mayor propensión a las infecciones, septicemia.

Frecuentes: Púrpura trombocitopénica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuentes: Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra el huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: hipopituitarismo, hipogonadismo, hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: cambios en el estado mental.

Frecuentes: trastorno mental debido al estado general del paciente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastorno del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemorragia cerebral, déficit de memoria, paresia.

Frecuentes: ataxia.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: parada cardiaca

Frecuentes: insuficiencia cardiovascular, insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hemorragia

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: neumonitis

Frecuentes: síndrome de neumonía ideopática, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, hipoxia, parada respiratoria.

Frecuencia no conocida: hipertensión arterial pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: Enteritis, obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Enfermedad veno-oclusiva hepática.

Frecuentes: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, eritema, descamación, trastornos de la pigmentación.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: retraso del crecimiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Trastornos de la vejiga

Frecuentes: Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: pirexia, inflamación de las mucosas, dolor, fallo multiorgánico.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, elevación de la creatinina en sangre, aumento de las aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa.

Frecuentes: elevación de la urea en sangre, valores anormales de electrolitos en sangre, aumento del cociente de tiempo de protrombina.

Interacciones

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina o telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda el uso concomitante con Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35 % y un 70 %. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los medicamentos citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del INR (cociente internacional normalizado).

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La administración de Thiotepa Riemser debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Tepacitox® se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La posología recomendada de Tepacitox® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



LEUCEMIA

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados, una proporción de pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211265169

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene tiotepa 100mg. Tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tepacitox® está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:
-Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.
-Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas

Precauciones y Advertencias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos diferenciales de leucocitos y de plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el periodo de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardíaca en pacientes tratados con Tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento.

Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Reacciones adversas

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de estudios clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos graves para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH aguda y EICH crónica, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: mayor propensión a las infecciones. Septicemia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco frecuentes: síndrome del choque tóxico.

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)
Frecuentes: segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: hipopituitarismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: estado de confusión, cambios en el estado mental.

Frecuentes: ansiedad

Poco frecuentes: delirio, nerviosismo, alucinaciones y agitación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea, visión borrosa, encefalopatía, convulsiones, parestesia.

Frecuentes: aneurisma intracraneal, trastornos extrapiramidales, trastorno cognitivo, hemorragia cerebral.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: conjuntivitis.

Frecuentes: catarata.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes: deterioro de la audición, ototoxicidad, acúfenos.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: arritmia

Frecuentes: taquicardia, insuficiencia cardiaca.

Poco frecuentes: miocardiopatía, miocarditis.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares

Muy frecuentes: linfedema, hipertensión.

Frecuentes: hemorragia, embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: síndrome de neumonía, idiopática, epistaxis.

Frecuentes: edema pulmonar, tos, neumonitis.

Poco frecuentes: hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, estomatitis, esofagitis, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, enteritis, colitis. **Frecuentes:** estreñimiento, perforación digestiva íleo.

Poco frecuentes: úlcera digestiva.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: enfermedad veno-oclusiva hepática, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, prurito y alopecia.

Frecuentes: eritema.

Pocos frecuentes: trastornos de la pigmentación, psoriasis eritrodérmica.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de espalda, mialgia, artralgia. **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: cistitis hemorrágica

Frecuentes: disuria, oliguria, insuficiencia renal, cistitis, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: azoospermia, amenorrea, hemorragia vaginal.

Frecuentes: Síntomas menopáusicos, infertilidad femenina, infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, astenia, escalofríos, edema

Generalizado, inflamación en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, inflamación de las mucosas.

Frecuentes: dolor multiorgánico, dolor.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de peso, elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, aumento de la amilasa en sangre.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: elevación de la creatinina en sangre, elevación de la urea en sangre, elevación de la gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa.

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Mayor propensión a las infecciones, septicemia.

Frecuentes: Púrpura trombocitopénica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuentes: Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra el huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: hipopituitarismo, hipogonadismo, hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: cambios en el estado mental.

Frecuentes: trastorno mental debido al estado general del paciente.

Trastorno del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemorragia cerebral, déficit de memoria, paresia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: ataxia.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: parada cardiaca

Frecuentes: insuficiencia cardiovascular, insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hemorragia

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: neumonitis

Frecuentes: síndrome de neumonía ideopática, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, hipoxia, parada respiratoria.

Frecuencia no conocida: hipertensión arterial pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: Enteritis, obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Enfermedad veno-oclusiva hepática.

Frecuentes: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, eritema, descamación, trastornos de la pigmentación.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: retraso del crecimiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Trastornos de la vejiga

Frecuentes: Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: pirexia, inflamación de las mucosas, dolor, fallo multiorgánico.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, elevación de la creatinina en sangre, aumento de las aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa.

Frecuentes: elevación de la urea en sangre, valores anormales de electrolitos en sangre, aumento del cociente de tiempo de protrombina.

Interacciones

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación. La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina o telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxiciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación. Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35 % y un 70 %. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los medicamentos citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del INR (cociente internacional normalizado).

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La administración de Thiotepa Riemsler debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Tepacitox® se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

La posología recomendada de Tepacitox® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acumulada máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



LEUCEMIA

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Condición de venta:

**Venta con fórmula médica
Uso Institucional**

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211265169

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 BREZTRI® AEROSPHERE

Expediente : 20217278
Radicado : 20211254583
Fecha : 30/11/2021
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada dosis contiene budesonida 160mcg, bromuro de Glicopirronio 9.0mcg equivalentes a Glicopirronio 7.2mcg, Formoterol Fumarato Dihidrato 5.0mcg equivalentes a Formoterol Fumarato 4.8mcg

Forma farmacéutica: suspensión para inhalación

Indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas y prevenir las exacerbaciones en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Deterioro de la enfermedad

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si los pacientes encuentran que el tratamiento es ineficaz, a pesar de tomar la dosis más alta recomendada de BREZTRI® AEROSPHERE, se debe buscar atención médica. El deterioro repentino y progresivo del control de la EPOC es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento, como con un curso de corticosteroides orales o un tratamiento con antibióticos si hay una infección.

Transferencia desde la terapia oral

Es necesario tener especial cuidado en los pacientes que son transferidos desde los esteroides orales, ya que pueden seguir presentando riesgo de deterioro de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han necesitado tratamiento con corticosteroides en dosis altas o un tratamiento prolongado con la dosis máxima recomendada de corticosteroides inhalados también pueden presentar este riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se ven expuestos a un estrés intenso. Durante los períodos de estrés o ante una cirugía programada, se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos adicionales.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, la administración de BREZTRI® AEROSPHERE puede provocar un broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con BREZTRI® AEROSPHERE y se deben considerar otros tratamientos.

No es para uso agudo

BREZTRI® AEROSPHERE no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como tratamiento de rescate).

Efectos cardiovasculares

Como en el caso de todos agonistas Beta-2, se debe tener precaución en pacientes con tirotoxicosis y en pacientes con un trastorno cardiovascular severo, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con una prolongación del intervalo QTc.

Efectos sistémicos

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con dosis altas prescritas durante períodos prolongados.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estos efectos son mucho menos probables con los tratamientos con corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen el síndrome de Cushing, rasgos cushingnoides, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Hay que tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, sobre todo en los pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados y que presentan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis. Estudios a largo plazo con budesonida inhalada en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado efectos significativos sobre la densidad mineral ósea.

Hipopotasemia e hiperglicemia

En un ensayo clínico de 24 semanas que incluyó un estudio de extensión de seguridad de 28 semanas, y en un estudio de 52 semanas que evaluaron BREZTRI® AEROSPHERE en pacientes con EPOC, no hubo evidencia de que el tratamiento tuviera un efecto sobre el potasio. Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglicemia e hipopotasemia con dosis altas de agonistas beta2 adrenérgicos. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere suplementación.

Actividad anticolinérgica

Debido a su actividad anticolinérgica, BREZTRI® AEROSPHERE debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con BREZTRI® AEROSPHERE en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el glicopirronio se excreta predominantemente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) solo deben ser tratados con BREZTRI® AEROSPHERE si el beneficio esperado supera el posible riesgo.

Insuficiencia hepática

Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, BREZTRI® AEROSPHERE solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el posible riesgo.

Neumonía

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los médicos deben permanecer atentos ante la posible aparición de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones pueden solaparse con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que BREZTRI® AEROSPHERE contiene budesonida, glicopirronio y formoterol, el tipo y la severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los componentes pueden esperarse con BREZTRI® AEROSPHERE.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 incluyó a 639

pacientes con EPOC en un ensayo sobre la función pulmonar de 24 semanas, y un estudio de extensión de seguridad a largo plazo de 28 semanas, y 2.144 pacientes en un ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas. Además, 2.137 pacientes del ensayo sobre exacerbaciones de 52 semanas recibieron BGF MDI 80/7,2/5,0.

Resumen en forma de tabla de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas a los medicamentos por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Frecuencia	SOC	Término MedDRA
Frecuentes ≥1% a <10%	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Candidiasis oral Neumonía
	<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperglicemia
	<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad, insomnio
	<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza
	<i>Trastornos cardiacos</i>	Palpitaciones
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disfonía, tos
	<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas
	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección del tracto urinario
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares
	Poco frecuentes ≥0.1% a <1%	<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, agitación, inquietud, nerviosismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Temblores, mareos
<i>Trastornos cardiacos</i>		Angina de pecho, taquicardia, arritmias cardiacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Irritación faríngea, broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Boca seca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Equimosis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy raras <0,01%	<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Retención urinaria
	<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico
	<i>Trastornos endocrinos:</i>	Signos o síntomas producidos por los efectos sistémicos de los glucocorticoides, p. ej., hipofunción de la glándula suprarrenal
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Conducta anormal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonía

En KRONOS (ver la sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 1,9% con BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0, del 1,9% con budesonida y formoterol fumarato dihidrato [BFF MDI 160/5,0 mcg], y del 1,6% con glicopirronio y formoterol fumarato dihidrato [GFF MDI 7,2/5,0 mcg].

En ETHOS (ver la sección 5.1), la incidencia de neumonía confirmada fue del 4,2% con BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0, del 3,5% con BGF MDI 80/7,2/5, del 4,5% con BFF MDI 160/5,0 mcg y del 2,3% con GFF MDI 7,2/5,0 mcg.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones de otros medicamentos con BREZTRI® AEROSPHERE.

Medicamentos para la EPOC

No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de BREZTRI® AEROSPHERE con otros medicamentos anticolinérgicos y/o con agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada.

Interacciones metabólicas

El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por el CYP3A4. Cabe esperar que el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. Esto tiene una importancia clínica limitada en el caso del tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo con un inhibidor potente del CYP3A4.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas que afecten a los mecanismos de excreción renal. In vitro, el glicopirronio es un sustrato para los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de su exposición sistémica total (AUC_{0-t}) del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración concomitante de cimetidina.

El formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes. La budesonida y el glicopirronio no inhiben ni inducen las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Hipopotasemia inducida por medicamentos

El uso concomitante de algunos medicamentos, como los diuréticos no ahorradores de potasio, puede potenciar la posible hipopotasemia inicial. Bloqueadores beta adrenérgicos

Los bloqueadores beta adrenérgicos (incluidos los colirios) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas BREZTRI® AEROSPHERE debe administrarse con precaución a los pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Poblaciones especiales

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de BREZTRI® AEROSPHERE en mujeres embarazadas. Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en más de 2.500 embarazos no indican un aumento del riesgo teratogénico asociado a la budesonida. Los estudios con dosis únicas en humanos revelaron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atravesaban la barrera placentaria. No existen datos adecuados del uso de formoterol o glicopirronio en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con BREZTRI® AEROSPHERE. Se ha demostrado que la budesonida induce toxicidad embriofetal en ratas y conejos, un efecto de clase de los glucocorticoides. Con dosis o niveles de exposición sistémica muy altos, el formoterol provocó pérdidas de implantación, así como disminuciones del peso al nacer y de la supervivencia postnatal inicial, mientras que el glicopirronio no tuvo efectos significativos sobre la reproducción.

BREZTRI® AEROSPHERE solamente se debe administrar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un estudio de farmacología clínica se demostró que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna.

Sin embargo, no se detectó budesonida en las muestras de sangre de los lactantes. Según los parámetros farmacocinéticos, se estima que la concentración plasmática en el niño es inferior al 0,17% de la concentración plasmática materna. Por lo tanto, no se prevé la aparición de efectos debidos a la budesonida en niños lactantes cuyas madres estén recibiendo dosis terapéuticas de BREZTRI® AEROSPHERE. No se sabe si el glicopirronio o el formoterol se excretan en la leche humana. Se han reportado indicios de transferencia de glicopirronio y formoterol a la leche materna en ratas.

La administración de BREZTRI® AEROSPHERE a mujeres en periodo de lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el niño.

Fertilidad

Los estudios en ratas han demostrado ligeras reducciones de la fertilidad solo con niveles de dosis superiores a la exposición máxima al formoterol en humanos. La budesonida y el glicopirronio de forma individual no causaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas. Es poco probable que BREZTRI® AEROSPHERE, administrado a la dosis recomendada, afecte a la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Inhalatoria bucal

Dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

La dosis máxima recomendada es de dos inhalaciones de BREZTRI® AEROSPHERE 160/7,2/5,0 dos veces al día, por la mañana y por la noche, únicamente por vía oral.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, debe administrarse lo antes posible, y la siguiente dosis se administrará a la hora habitual. No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Población pediátrica:

No hay un uso relevante de BREZTRI® AEROSPHERE en niños y adolescentes (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Método de administración:

Para uso por inhalación oral.

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el prospecto del paciente.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe aconsejar que lean atentamente las instrucciones de uso.

Los pacientes que tengan dificultades para coordinar la activación con la inhalación pueden utilizar BREZTRI® AEROSPHERE con un espaciador para garantizar la correcta administración del producto.

Condición de venta:

Venta Libre

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto paciente e instrucciones de uso Versión 1 Doc ID allegado mediante radicado No. 20211254583
- Información para Prescribir Versión Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211254583
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 2 fecha de corte 15 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211254583
- BREZTRI AEROSPHERE™ (budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/7.2/5.0 micrograms/actuation, pressurised metered dose inhaler) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report periodo cubierto 18 Junio 2020 a 17 Junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211254583

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado que justifique la posología propuesta, teniendo en cuenta que en el estudio ETHOS no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC entre los dos esquemas posológicos utilizados (BGF 320/14.4/9.6 µg y 160/14.4/9.6 µg). Adicionalmente, se solicita al

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interesado explicar las razones por las cuales los desenlaces de muerte por cualquier causa fueron numéricamente mayores en el grupo de pacientes que utilizaron el esquema posológico BGF 160/14.4/9.6 µg frente al de 320/14.4/9.6 µg.

3.1.4.2 DEXKETOPROFENO 25 MG; TIOLCHICÓSIDO 4 MG

Expediente : 20217234
Radicado : 20211254220
Fecha : 30/11/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25mg de Dexketoprofeno base, Tiocholchicósido 4mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico, relajante muscular

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Está contraindicado durante el embarazo o la lactancia, y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas. Contraindicado en menores de 18 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido- péptica. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min).

Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas. Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y Advertencias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.

No debe ser administrado por períodos superiores a siete días. Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El Dextetoprofeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado: Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.

Toda mujer que se encuentre durante su vida fértil debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento. Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer. El Ticolchicósido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos de carácter crónico. Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Ticolchicósido indujo aneuploidía (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

Reacciones adversas

Ticolchicósido

Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.

Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.

Se han reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos, pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.

Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.

Dextetoprofeno

Como eventos adversos frecuentes (incidencia entre el 1 y el 10%) se han descrito náuseas y vómito. Como eventos adversos raros (incidencia entre el 0,01 y el 1%) se han descrito anemia, cefalea, mareo, insomnio y somnolencia, visión borrosa, hipotensión y sofocos, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis y sequedad de boca, incremento de los valores de transaminasas, molestias hepáticas e ictericia, dermatitis,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prurito, erupciones exantemáticas, exceso de sudoración, urticaria y acné, rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, poliuria y dolor renal, trastornos del ciclo menstrual y alteraciones prostáticas. Como eventos adversos muy raros (incidencia menor al 0,01%) se han descrito neutropenia y trombocitopenia, hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia, parestesia, tinnitus, extrasístole auricular o extrasístole ventricular y taquicardia, hipertensión arterial, edema maleolar y tromboflebitis superficial, bradipnea, insuficiencia respiratoria, espasmo bronquial, disnea úlcera péptica, hemorragia digestiva y/o perforación intestinal, anorexia, alteraciones pancreáticas y pancreatitis, alteraciones hepáticas (hepatopatía), reacciones mucocutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), angioedema y reacciones de fotosensibilidad y alteraciones renales (nefritis intersticial o síndrome nefrótico).

Interacciones

AINEs: la administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Anticoagulantes orales: el uso de heparina parenteral por encima de las dosis profilácticas y ticlopidina, incrementan el riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.

Sales de litio: los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto, este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con Dexketoprofeno y Tiocolchicósido.

Metotrexato: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su depuración renal.

Hidantoínas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Diuréticos: el tratamiento con AINEs se asocia a un riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). El tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo. En caso de prescripción simultánea de Dexketoprofeno y Tiocolchicósido con un diurético, es esencial asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar al inicio del tratamiento la función renal.

Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se debe intensificar la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con AINEs.

Sulfonilureas: Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Heparina de bajo peso molecular: cuando se ha administra el Dexketoprofeno y Tiocolchicósido juntamente con heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso durante el periodo postoperatorio, no se han observado diferencias significativas en los parámetros de la coagulación. Sin embargo, debido al riesgo incrementado de sangrado, se recomienda precaución.

Betabloqueadores: el tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.

Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.

Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del Dexketoprofeno.

Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.

Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la Mifepristona, los AINEs no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la Mifepristona.

Quinolonas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Poblaciones Especiales

Embarazo: existen datos limitados sobre el uso de Tiocolchicósido durante la gestación. Por lo tanto, los posibles riesgos para el embrión y el feto son desconocidos. Los estudios preclínicos indicaron que el metabolito de Tiocolchicósido 3- demetiltiocolchicina (M2, SL59.0955) puede estar asociado con aneuploidía (número anormal de cromosomas y pérdida de heterocigosidad) en las células en división, a niveles de exposición no mucho mayores que los alcanzados en el cuerpo con la dosis oral máxima recomendada. La aneuploidía es un factor de riesgo establecido para teratogenicidad, embriotoxicidad o

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aborto espontáneo y deterioro de la fertilidad masculina. En teoría, también aumenta el riesgo de cáncer, aunque cualquier riesgo de cáncer significativamente mayor dependería en general de la exposición a largo plazo a la sustancia causante. Los metabolitos de Ticolchicósido no se asociaron con mutagenicidad (cambios en los genes) o clastogenicidad (daño estructural a los cromosomas).

Los estudios en animales con diversos AINEs han registrado distocia, aumento de la pérdida post- implantación y retraso en el parto. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. No parece que el uso ocasional, salvo poco antes del parto, produzca efectos adversos fetales. No obstante, con el uso crónico durante el tercer trimestre, podrían producir teóricamente cierre prematuro del ductus arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También pueden producir efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido. Antes del parto, pueden reducir e incluso anular la contractilidad uterina, retrasando el parto y prolongando la gestación. El uso de estos fármacos, especialmente durante el tercer trimestre, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se recomienda en ninguna circunstancia el uso de Dexketoprofeno más Ticolchicósido para mujeres en embarazo, con sospecha de este o que no estén utilizando un método de anticoncepción oral adecuado con una muy buena adherencia.

Lactancia: existen varios reportes acerca de que el Ticolchicósido se excreta en la leche materna, por tanto, no se recomienda su uso a las madres que estén en el periodo de lactancia materna, pues se desconocen los efectos sobre el lactante.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del Dexketoprofeno ni del Ticolchicósido en pacientes pediátricos por lo que no se debe usar en pacientes menores de 18 años.

Población geriátrica: La población adulta mayor parece ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINEs. El riesgo de padecer enfermedad ulcerosa grave esta incrementado en mayores de 65 años, y parece ser dosis-dependiente. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda precaución en su uso.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina entre 50-80 ml/min) la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. No deberá utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (Depuración de creatinina entre <50 ml/min).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5- 9), la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. y ser monitorizada cuidadosamente. No deberá utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (puntuación Child-Pugh 10-15).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos mayores de 18 años: Tomar una Cápsula cada 8 horas.

La dosis oral recomendada máxima de Tiocolchicósido es de 8mg cada 12 horas; la dosis total diaria de Dexketoprofeno no se debe exceder de 75mg. La duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos.

Grupo etario y población objetivo
Mayores de 18 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 nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir Versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que solicita la nueva asociación “Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25mg de Dexketoprofeno base, Tiocolchicósido 4mg” para la indicación “Analgésico, relajante muscular” pero el único soporte clínico allegado con la nueva asociación es el estudio Cigerim L, Kaplan V. Evaluation of the analgesic efficacies of dexketoprofen trometamol and dexketoprofen trometamol + thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial. Med Oral Patol Oral y Cir Bucal. 2019;24(1): e114-22., en el que solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la concentración de Dexketoprofeno 25 mg y Tiocolchicósido 8 mg en la evaluación del dolor por escala análoga visual a las 24 horas, diferencia que no parece de relevancia clínica. Adicionalmente, el número de participantes fue de 75 pacientes, y se realizaron múltiples comparaciones sin que los métodos estadísticos expliquen si esto se tuvo en cuenta. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado allegar información clínica adicional que muestre las ventajas de la asociación propuesta en comparación con los principios activos por separado; explicar la relevancia clínica de los resultados del estudio de Cigerim y Kaplan (2019)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y presentar el análisis estadístico teniendo en cuenta el ajuste necesario por las múltiples comparaciones que se hicieron.

Por otra parte, la Sala considera que teniendo en cuenta que entre los componentes se incluye un relajante muscular, el soporte clínico debe orientarse a condiciones dolorosas asociadas a espasmo muscular.

3.1.4.3 TABCIN® EXTRA FUERTE NOCHE

Expediente : 20218557
Radicado : 20211282733
Fecha : 15/12/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

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

Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

- a. **Precauciones Generales**
No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico si: está embarazada o en período de lactancia; padece estrechez del cuello de la vejiga; si los síntomas no mejoran o aparecen nuevos; si el dolor o la fiebre dura más de 3 días. Uso prolongado solo bajo vigilancia médica.
- b. **Uso en embarazo y lactancia**
En ambos casos consultar al médico antes de utilizar este medicamento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Reacciones adversas

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

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

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

Interacciones:

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

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos

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

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa

No usar

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos, 2 cápsulas con agua antes de acostarse.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños menores de 12 años consultar a su médico.

Condición de venta: venta libre

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegar información clínica actualizada sobre seguridad y eficacia de la cuádruple asociación de medicamentos (analgésico–antipirético, antihistamínico, descongestionante y antitusivo) para el tratamiento sintomático del resfriado común, teniendo en cuenta que a la luz del estado del arte existen controversias sobre el beneficio clínico de las diversas asociaciones a dosis fijas en esta indicación, en particular preocupa a la Sala la presencia del opioide, más aún por tratarse de un medicamento de venta libre.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 REAMPLA® 125 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195984
Radicado : 20201257176 / 20211187870
Fecha : 16/09/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^b Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^a Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^b INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^c NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^d LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^f TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica tóxica.

ⁱ EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (C_{máx}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 (≥ 1000 /mm ³). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 , Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤ 1• Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010010 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211187870
- Información para Prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211187870

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge al concepto emitido en el Acta No.14 de 2017, numeral 3.1.1.13, por lo tanto, se recomienda aprobar como se acoge el interesado, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.**

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^b Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^a Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^b INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^c NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^d LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^f TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica tóxica.

ⁱ EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (C_{máx}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.



<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 (≥ 1000 /mm ³). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 , Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤ 1• Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 y la información para prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegados mediante radicado No. 20211187870.

3.1.5.2 REAMPLA® 75 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20196171
Radicado : 20201257564 / 20211187829
Fecha : 16/09/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^a Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^b INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^c NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^d LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^f TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica tóxica.

ⁱ EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a <i>la misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a <i>la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1 • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010828 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.5.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211187829
- Información para Prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211187829

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.5.4., la Sala

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge al concepto emitido en el Acta No.14 de 2017, numeral 3.1.1.13, por lo tanto, se recomienda aprobar, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR)

positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ^l Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^a Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^b INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^c NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^d LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^f TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica toxica.

ⁱ EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (C_{máx}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la Cmáx de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.
Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.



<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a <i>la misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a <i>la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN - 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1 • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 y la información para prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegados mediante radicado No. 20211187829.

3.1.5.3 REAMPLA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195993
Radicado : 20201257207 / 20211203899
Fecha : 06/10/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^a Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^b INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^c NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^d LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^f TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica tóxica.

ⁱEPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (C_{máx}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2 , repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2 , comenzar el próximo ciclo a la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 , Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN - 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤ 1• Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012062 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.5.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro
- Inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211203899
- Información para Prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20211203899

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge al concepto emitido en el Acta No.14 de 2017, numeral 3.1.1.13, por lo tanto, se recomienda aprobar, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.**

Precauciones y Advertencias

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ¹ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

^aReacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

^b Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

^c INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

^d NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

^e LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^f ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

^g TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

^h ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

ⁱ ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica tóxica.

^j EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (C_{máx}) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125- mg administrado solo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película.

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.
Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una tableta de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.



Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN - 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤ 1• Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 y la información para prescribir Versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegados mediante radicado No. 20211203899.

3.1.5.4 APRONAX® PRO TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20217755
Radicado : 20211270364
Fecha : 03/12/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación modificada contiene naproxeno Sódico 660 mg. Compuesta por una capa de liberación inmediata que contiene naproxeno Sódico 264,00 mg y una capa de liberación retardada que contiene naproxeno Sódico 396,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Analgésico, antipirético.

Para el tratamiento del dolor como el dolor muscular y dolor corporal, dolor de espalda, dolor menstrual, dolor de muela y extracciones dentales, dolor asociado con resfriado común y gripa o cirugía menor, artritis menor y dolor reumático y dolor después del trauma.

Además, es indicado para el alivio de la inflamación, alivio de rigidez y para la reducción de fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

El dolor de origen gastrointestinal no es una indicación para el naproxeno sódico/naproxeno.

Advertencias generales

En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima.

No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre y por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

Se debe evitar el uso de naproxeno sódico/naproxeno, concomitante con AINES, incluso con inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2.

Los efectos indeseables pueden ser minimizados al usar la dosis efectiva más baja para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El sangrado GI, ulceración o perforación, la cual puede ser fatal, ha sido reportada con todos los AINES en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos GI serios.

El riesgo del sangrado GI, ulceración o perforación es mayor con el aumento de dosis de AINES, en pacientes con una historia de úlcera, particularmente, si se complica con hemorragia o perforación y en personas mayores. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Es necesario considerar para estos pacientes la terapia de combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para los pacientes que requieran concomitantemente aspirina a una baja dosis, u otros medicamentos como el aumento del riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con una historia de toxicidad GI, particularmente las personas de más edad deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente el sangrado GI) particularmente en las fases iniciales del tratamiento. Es necesario tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes, los cuales pueden aumentar el riesgo de la ulceración o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Cuando el sangrado GI o la ulceración se presenta en pacientes que reciben naproxeno sódico/naproxeno, el tratamiento se debe suspender.

Los AINES se deben suministrar con cuidado en pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) dado que su condición se puede exacerbar.

Retención de sodio/fluidos en condiciones cardiovasculares y de edema periférico:

Es necesario tener cuidado (discusión con el médico) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una historia de hipertensión y/o falla cardíaca, se ha reportado retención de líquidos, hipertensión y edema asociados a la terapia de AINES.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINES (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, no se puede excluir algún riesgo. No hay datos suficientes sobre los efectos de dosis bajas (naproxeno sódico

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



220 mg - 660 mg al día o naproxeno 200 mg - 600 mg al día) para sacar conclusiones firmes sobre los posibles riesgos trombóticos.

El Naproxeno puede atenuar el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Los pacientes deben hablar con su médico, si están siendo tratados con un régimen de ácido acetilsalicílico y planean tomar naproxeno sódico/naproxeno.

Reacciones de la piel

Reacciones serias de la piel, algunas de ellas fatales, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica han sido reportados raras veces en asociación con el uso de AINEs. Al parecer, los pacientes parecen tener un riesgo más alto de estas reacciones al inicio del curso de la terapia. El naproxeno sódico/naproxeno se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoide)

Las reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden tener lugar tanto en pacientes con y sin una historia de hipersensibilidad a la exposición a aspirina, otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o productos que contienen de naproxeno. También se pueden presentar en individuos con historial de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma), rinitis, pólipos nasales, enfermedad alérgica, enfermedad respiratoria crónica o sensibilidad a la aspirina. Esto también se aplica para pacientes que presentan reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, urticaria con rasquiña) al naproxeno u otros AINEs. Las Reacciones anafilactoides, como la anafilaxis, pueden tener un resultado fatal.

Efectos hepáticos

Las reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales), han sido reportados con naproxeno sódico/naproxeno así como con otros medicamentos e antiinflamatorios no esteroideos. Se ha reportado reactividad cruzada.

Efectos Hematológicos

Los efectos hematológicos adversos del naproxeno incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y eosinofilia. No obstante, no se ha relacionado una relación causal con el naproxeno; la agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica se ha presentado en pacientes que reciben naproxeno. El naproxeno puede inhibir la agregación de plaquetas y puede prolongar el tiempo de sangrado

Efectos Oculares

Los pacientes que reciben naproxeno han experimentado algunas perturbaciones visuales como opacidad de la córnea, papilitis, papiledema y neuritis óptica retrobulbar fueron reportados durante la experiencia posmercado.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

Pacientes mayores:

Las personas mayores presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

Mujeres que están embarazadas o planean quedar en embarazo.

Precauciones relacionadas con la fertilidad. Existe cierta evidencia de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa /síntesis de prostaglandinas pueden provocar trastornos en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible después de la suspensión del tratamiento.

Pacientes con historial médica:

Los pacientes con la siguiente historia médica adicional deberán estar bajo una supervisión adecuada y cuidadosa de su médico, al tomar naproxeno sódico/naproxeno.

- Quiénes toman otros analgésicos
- Quiénes toman esteroides
- Con trastornos de coagulación o quienes toman medicamentos que influyen la hemostasia
- Una terapia diurética intensa
- Con trastorno renal, hepático o cardíaco severo.

Reacciones adversas

Trastornos cardíacos/trastornos vasculares

Edema, hipertensión y falla cardíaca han sido reportados en asociación con el tratamiento del AINEs.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente a dosis altas y en un tratamiento a largo plazo) pueden estar asociados con un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto del miocardio o ataque isquémico).

Trastornos gastrointestinales

Los eventos adversos más comúnmente observados son por naturaleza de tipo gastrointestinal. Sobre todo, en personas mayores se pueden presentar úlceras pépticas, perforaciones y sangrado GI, algunas veces con desenlace fatal. Después de la administración se han reportado náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menos frecuencia se ha observado gastritis.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del tejido subcutáneo y la piel

Reacciones de erupciones bullosas, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).

El naproxeno provoca un aumento transitorio, dosis dependiente y moderado de los tiempos de hemorragia. Sin embargo, estos valores a menudo no exceden el límite superior del rango de referencia.

Tabulación de efectos indeseables

Se han observado las siguientes reacciones adversas a los medicamentos con naproxeno o productos con naproxeno sódico, incluidos aquellos con dosificación de prescripción.

Tabulación de efectos indeseados

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos del Sistema inmune	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock con desenlace fatal.
Trastornos del sistema linfático y Sangre	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos hematopoyéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica).
Trastornos Psiquiátricos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos psiquiátricos, depresión, anormalidades de sueños, inhabilidad para concentrarse.
Trastornos del sistema nervioso	Común = 1% - < 10%	Mareo, dolor de cabeza, pesadez en la cabeza
	Poco común = 0.1% - < 1%	Sueño, Somnolencia, insomnio
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones
Trastornos oculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastorno visual, opacidad de la córnea, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiledema.
Trastornos del Oído & laberinto	Poco común = 0.1% - < 1%	Vértigo
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Discapacidad auditiva, tinnitus (zumbido de los oídos), perturbaciones del oído.
Trastornos cardiacos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	vasculitis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Disnea, asma, neumonitis eosinofílica,
Trastornos gastro-intestinales	Común = 1% - < 10%	dispesia, náusea, ardor, dolor abdominal
	Poco común = 0.1% - < 1%	diarrea, constipación, vómito
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Úlceras pépticas sin o con sangrado o perforación, sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena.
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	pancreatitis, colitis, úlcera aftosa, estomatitis, esofagitis, ulceraciones intestinales.
Trastornos hepatobiliares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	hepatitis, (incluso casos fatales), ictericia
Trastornos de la piel & el tejido subcutáneo	Poco común = 0.1% - < 1%	exantema (erupción), prurito, urticaria
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema angioneurótico
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Alopecia (por lo general reversible), fotosensibilidad, porfiria, eritema exudativo multiforme, ampollas, reacciones, incluyendo el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupciones fijas de medicamentos, liquen plano, reacción pustulosa, erupciones en la piel. Lupus eritematoso sistémico, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo porfiria cutánea tardía ("pseudo-porfiria") o epidermolisis ampollosa, equimosis, púrpura, sudoración
Trastornos Renal &	Raro = 0.01% - < 0.1%	Insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Urinario	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Nefritis intersticial, necrosis renal papilar, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, enfermedad renal, hematuria, proteinuria.
Congénito	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Cierre del ducto arterial
Trastorno del sistema reproductivo	Muy raros < 0.01% e informes aislados	Infertilidad femenina
Trastornos generales	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema periférico, en particular en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal, pirexia (incluyendo resfriados y fiebre).
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	edema, sed, malestar
Investigaciones	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Creatinina elevada en el suero, pruebas de función hepática anormales, hipercalemia

Interacciones

Ciclosporina:

La concentración de ciclosporina puede incrementarse, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio:

Los niveles de litio pueden aumentar, la cual podría inducir náuseas, polidipsia, temblor, confusión.

El metotrexato usado a dosis de 15 mg/semana o más:

La concentración elevada de metotrexato aumenta el riesgo de toxicidad a esta sustancia.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo aspirina:

Riesgo aumentado de úlceras y sangrado gastrointestinal.

Aspirina a baja dosis:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El naproxeno puede atenuar la inhibición irreversible de plaquetas inducida por el ácido acetilsalicílico. Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante (el mismo día) de naproxeno sódico/naproxeno por más de un día consecutivo inhibe el efecto del ácido acetilsalicílico de bajas dosis sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición puede persistir por hasta varios días después de suspender la terapia de naproxeno sódico/naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El tratamiento con naproxeno/naproxeno sódico en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la Warfarina. Los anticoagulantes y otros medicamentos que influyen en la hemostasia, aumentan el riesgo de hemorragia y requieren de un monitoreo cuidadoso.

Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs por sus siglas en inglés)

Riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

Corticosteroides:

Riesgo aumentado de ulceración y sangrado gastro-intestinal.

Diuréticos y medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima ECA

Es posible que se reduzca la eficacia del diurético y del medicamento antihipertensivo, particularmente en pacientes con una nefropatía pre-existente.

Durante el uso a corto plazo de naproxeno sódico/naproxeno, las interacciones de significancia clínica, parecen ser no relevantes para los siguientes medicamentos:

- Antiácidos
- Agentes antidiabéticos
- Hidantoínas
- Probenecid
- Zidovudina

Medicamentos– Interacción con alimentos

La absorción puede retardarse con la ingesta de alimentos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se ha declarado que el naproxeno sódico/naproxeno interfiere con el análisis urinario de 17-esteroide cetogénico y el ácido - 5-hidroxindolacético (5 HIAA).

Poblaciones Especiales

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos

Los niños menores de 16 años no deben tomar este producto, a no ser que sea ordenado por un médico.

Pacientes geriátricos

Dado que las personas mayores son más propensas a los efectos secundarios es necesario considerar una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa

En los pacientes con insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca severa, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos y adolescentes de 16 años o más:

Tomar 1 comprimido cada 24 horas mientras duren los síntomas. Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no debe tomarse durante más de diez días, a menos que lo indique un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o si los síntomas cambian, se debe consultar a un médico.

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 603 mg (equivalente a 660 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 603 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de registro sanitario
- Información para Prescribir Versión 6.1 allegado mediante radicado No. 20211270364

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración.

La Sala aclara que la concentración solicitada debe tener la condición de venta facultativa dado que el producto está destinado para condiciones inflamatorias que requieren diagnóstico y seguimiento médico. Adicionalmente, en contraindicaciones debe incluir manejo del dolor perioperatorio de derivación coronaria.

Por consiguiente, la información farmacológica queda aprobada así:

Composición:

Cada tableta de liberación modificada contiene naproxeno Sódico 660 mg. Compuesta por una capa de liberación inmediata que contiene naproxeno Sódico 264,00 mg y una capa de liberación retardada que contiene naproxeno Sódico 396,00 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación modificada

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Para el tratamiento del dolor como el dolor muscular y dolor corporal, dolor de espalda, dolor menstrual, dolor de muela y extracciones dentales, dolor asociado con resfriado común y gripa o cirugía menor, artritis menor y dolor reumático y dolor después del trauma.

Además, es indicado para el alivio de la inflamación, alivio de rigidez y para la reducción de fiebre.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes. Reacción alérgica al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca severa Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Manejo del dolor perioperatorio de derivación coronaria.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

El dolor de origen gastrointestinal no es una indicación para el naproxeno sódico/naproxeno.

Advertencias generales

En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima.

No se recomienda el uso de este producto en niños menores de 16 años. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol. Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre y por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.

Se debe evitar el uso de naproxeno sódico/naproxeno, concomitante con AINES, incluso con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos indeseables pueden ser minimizados al usar la dosis efectiva más baja para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal

El sangrado GI, ulceración o perforación, la cual puede ser fatal, ha sido reportada con todos los AINES en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos GI serios.

El riesgo del sangrado GI, ulceración o perforación es mayor con el aumento de dosis de AINEs, en pacientes con una historia de úlcera, particularmente, si se complica con hemorragia o perforación y en personas mayores. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Es necesario considerar para estos pacientes la terapia de combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para los pacientes que requieran concomitantemente aspirina a una baja dosis, u otros medicamentos como el aumento del riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con una historia de toxicidad GI, particularmente las personas de más edad deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente el sangrado GI) particularmente en las fases iniciales del tratamiento. Es necesario tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes, los cuales pueden aumentar el riesgo de la ulceración o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando el sangrado GI o la ulceración se presenta en pacientes que reciben naproxeno sódico/naproxeno, el tratamiento se debe suspender.

Los AINEs se deben suministrar con cuidado en pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) dado que su condición se puede exacerbar.

Retención de sodio/fluidos en condiciones cardiovasculares y de edema periférico:

Es necesario tener cuidado (discusión con el médico) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una historia de hipertensión y/o falla cardíaca, se ha reportado retención de líquidos, hipertensión y edema asociados a la terapia de AINEs.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, no se puede excluir algún riesgo. No hay datos suficientes sobre los efectos de dosis bajas (naproxeno sódico 220 mg - 660 mg al día o naproxeno 200 mg - 600 mg al día) para sacar conclusiones firmes sobre los posibles riesgos tromboticos.

El Naproxeno puede atenuar el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Los pacientes deben hablar con su médico, si están siendo tratados con un régimen de ácido acetilsalicílico y planean tomar naproxeno sódico/naproxeno.

Reacciones de la piel

Reacciones serias de la piel, algunas de ellas fatales, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica han sido reportados raras veces en asociación con el uso de AINEs. Al parecer, los pacientes parecen tener un riesgo más alto de estas reacciones al inicio del curso de la terapia. El naproxeno sódico/naproxeno se debe discontinuar ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoide)

Las reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden tener lugar tanto en pacientes con y sin una historia de hipersensibilidad a la exposición a aspirina, otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o productos que contienen de naproxeno. También se pueden presentar en individuos con historial de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma),

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rinitis, pólipos nasales, enfermedad alérgica, enfermedad respiratoria crónica o sensibilidad a la aspirina. Esto también se aplica para pacientes que presentan reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, urticaria con rasquiña) al naproxeno u otros AINEs. Las Reacciones anafilactoides, como la anafilaxis, pueden tener un resultado fatal.

Efectos hepáticos

Las reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales), han sido reportados con naproxeno sódico/naproxeno, así como con otros medicamentos e antiinflamatorios no esteroideos. Se ha reportado reactividad cruzada.

Efectos Hematológicos

Los efectos hematológicos adversos del naproxeno incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y eosinofilia. No obstante, no se ha relacionado una relación causal con el naproxeno; la agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica se ha presentado en pacientes que reciben naproxeno. El naproxeno puede inhibir la agregación de plaquetas y puede prolongar el tiempo de sangrado

Efectos Oculares

Los pacientes que reciben naproxeno han experimentado algunas perturbaciones visuales como opacidad de la córnea, papilitis, papiledema y neuritis óptica retrobulbar fueron reportados durante la experiencia posmercado.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores:

Las personas mayores presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

Mujeres que están embarazadas o planean quedar en embarazo.

Precauciones relacionadas con la fertilidad. Existe cierta evidencia de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa /síntesis de prostaglandinas pueden provocar trastornos en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible después de la suspensión del tratamiento.

Pacientes con historial médica:

Los pacientes con la siguiente historia médica adicional deberán estar bajo una supervisión adecuada y cuidadosa de su médico, al tomar naproxeno sódico/naproxeno.

- Quiénes toman otros analgésicos
- Quiénes toman esteroides

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Con trastornos de coagulación o quienes toman medicamentos que influyen la hemostasia
- Una terapia diurética intensa
- Con trastorno renal, hepático o cardíaco severo.

Reacciones adversas

Trastornos cardíacos/trastornos vasculares

Edema, hipertensión y falla cardíaca han sido reportados en asociación con el tratamiento del AINEs.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente a dosis altas y en un tratamiento a largo plazo) pueden estar asociados con un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto del miocardio o ataque isquémico).

Trastornos gastrointestinales

Los eventos adversos más comúnmente observados son por naturaleza de tipo gastrointestinal. Sobre todo, en personas mayores se pueden presentar úlceras pépticas, perforaciones y sangrado GI, algunas veces con desenlace fatal. Después de la administración se han reportado náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menos frecuencia se ha observado gastritis.

Trastornos del tejido subcutáneo y la piel

Reacciones de erupciones bullosas, incluyendo el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).

El naproxeno provoca un aumento transitorio, dosis dependiente y moderado de los tiempos de hemorragia. Sin embargo, estos valores a menudo no exceden el límite superior del rango de referencia.

Tabulación de efectos indeseables

Se han observado las siguientes reacciones adversas a los medicamentos con naproxeno o productos con naproxeno sódico, incluidos aquellos con dosificación de prescripción.

Tabulación de efectos indeseados

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos del Sistema inmune	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock con desenlace fatal.
Trastornos del sistema linfático y Sangre	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos hematopoyéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica).
Trastornos Psiquiátricos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastornos psiquiátricos, depresión, anomalías de sueños, inhabilidad para concentrarse.
Trastornos del sistema nervioso	Común = 1% - < 10%	Mareo, dolor de cabeza, pesadez en la cabeza
	Poco común = 0.1 % - < 1 %	Sueño, Somnolencia, insomnio
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones
Trastornos oculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Trastorno visual, opacidad de la córnea, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiledema.
Trastornos del Oído & laberinto	Poco común = 0.1 % - < 1 %	Vértigo
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Discapacidad auditiva, tinnitus (zumbido de los oídos), perturbaciones del oído.
Trastornos cardiacos	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	vasculitis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Disnea, asma, neumonitis eosinofílica,
Trastornos gastro-intestinales	Común = 1% - < 10%	dispepsia, náusea, ardor, dolor abdominal
	Poco común = 0.1% - < 1%	diarrea, constipación, vómito
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Úlceras pépticas sin o con sangrado o perforación, sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena.
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	pancreatitis, colitis, úlcera aftosa, estomatitis, esofagitis, ulceraciones intestinales.
Trastornos hepatobiliares	Muy raro < 0.01% e informes aislados	hepatitis, (incluso casos fatales), ictericia
Trastornos de la piel & el tejido subcutáneo	Poco común = 0.1% - < 1%	exantema (erupción), prurito, urticaria
	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema angioneurótico
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Alopecia (por lo general reversible), fotosensibilidad, porfiria, eritema exudativo multiforme, ampollas, reacciones, incluyendo el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupciones fijas de medicamentos, liquen plano, reacción pustulosa, erupciones en la piel. Lupus eritematoso sistémico, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo porfiria cutánea tardía ("pseudo-porfiria") o epidermolisis ampollosa, equimosis, púrpura, sudoración
Trastornos Renal &	Raro = 0.01% - < 0.1%	Insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuencia	Efectos
Urinario	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Nefritis intersticial, necrosis renal papilar, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, enfermedad renal, hematuria, proteinuria.
Congénito	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Cierre del ducto arterial
Trastorno del sistema reproductivo	Muy raros < 0.01% e informes aislados	Infertilidad femenina
Trastornos generales	Raro = 0.01% - < 0.1%	Edema periférico, en particular en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal, pirexia (incluyendo resfriados y fiebre).
	Muy raro < 0.01% e informes aislados	edema, sed, malestar
Investigaciones	Muy raro < 0.01% e informes aislados	Creatinina elevada en el suero, pruebas de función hepática anormales, hipercalemia

Interacciones

Ciclosporina:

La concentración de ciclosporina puede incrementarse, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad.

Litio:

Los niveles de litio pueden aumentar, la cual podría inducir náuseas, polidipsia, temblor, confusión.

El metotrexato usado a dosis de 15 mg/semana o más:

La concentración elevada de metotrexato aumenta el riesgo de toxicidad a esta sustancia.

Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo aspirina:

Riesgo aumentado de úlceras y sangrado gastrointestinal.

Aspirina a baja dosis:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El naproxeno puede atenuar la inhibición irreversible de plaquetas inducida por el ácido acetilsalicílico. Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante (el mismo día) de naproxeno sódico/naproxeno por más de un día consecutivo inhibe el efecto del ácido acetilsalicílico de bajas dosis sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición puede persistir por hasta varios días después de suspender la terapia de naproxeno sódico/naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. El tratamiento con naproxeno/naproxeno sódico en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la Warfarina. Los anticoagulantes y otros medicamentos que influyen en la hemostasia aumentan el riesgo de hemorragia y requieren de un monitoreo cuidadoso.

Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs por sus siglas en inglés)

Riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal.

Corticosteroides:

Riesgo aumentado de ulceración y sangrado gastro-intestinal.

Diuréticos y medicamentos antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la enzima ECA

Es posible que se reduzca la eficacia del diurético y del medicamento antihipertensivo, particularmente en pacientes con una nefropatía pre-existente.

Durante el uso a corto plazo de naproxeno sódico/naproxeno, las interacciones de significancia clínica, parecen ser no relevantes para los siguientes medicamentos:

- Antiácidos
- Agentes antidiabéticos
- Hidantoínas
- Probenecid
- Zidovudina

Medicamentos– Interacción con alimentos

La absorción puede retardarse con la ingesta de alimentos.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Se ha declarado que el naproxeno sódico/naproxeno interfiere con el análisis urinario de 17-esteroide cetogénico y el ácido - 5-hidroxiindolacético (5 HIAA).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Los niños menores de 16 años no deben tomar este producto, a no ser que sea ordenado por un médico.

Pacientes geriátricos

Dado que las personas mayores son más propensas a los efectos secundarios es necesario considerar una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca severa

En los pacientes con insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca severa, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos y adolescentes de 16 años o más:

Tomar 1 comprimido cada 24 horas mientras duren los síntomas. Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

El naproxeno sódico no debe tomarse durante más de diez días, a menos que lo indique un médico. Si el dolor o la fiebre persisten o si los síntomas cambian, se debe consultar a un médico.

La máxima dosis diaria de naproxeno base equivalente no debe sobrepasar 603 mg (equivalente a 660 mg de naproxeno sódico). Una dosis diaria (24 horas) de naproxeno base equivalente a 603 mg no debe sobrepasarse a no ser que sea ordenado, de otro modo, por un profesional de la salud o autorizado por una autoridad local de salud.

Condición de venta: Venta facultativa

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

3.1.5.5 TEPACITOX®

Expediente : 20218314

Radicado : 20211277888

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 13/12/2021

Interesado : ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS

Composición:

Cada vial contiene Tiotepa 15mg. Tras la reconstitución con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tepacitox® está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:

-Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.

-Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas.

Precauciones y Advertencias

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos diferenciales de leucocitos y de plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el periodo de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardiaca en pacientes tratados con Tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Reacciones adversas

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de estudios clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos graves para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH aguda y EICH crónica, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: mayor propensión a las infecciones. Septicemia

Poco frecuentes: síndrome del choque tóxico.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: hipopituitarismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: estado de confusión, cambios en el estado mental.

Frecuentes: ansiedad

Poco frecuentes: delirio, nerviosismo, alucinaciones y agitación.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea, visión borrosa, encefalopatía, convulsiones, parestesia.

Frecuentes: aneurisma intracraneal, trastornos extrapiramidales, trastorno cognitivo, hemorragia cerebral.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: conjuntivitis.

Frecuentes: catarata.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes: deterioro de la audición, ototoxicidad, acúfenos.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: arritmia

Frecuentes: taquicardia, insuficiencia cardíaca. Poco frecuentes: miocardiopatía, miocarditis.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: linfedema, hipertensión.

Frecuentes: hemorragia, embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: síndrome de neumonía, idiopática, epistaxis.

Frecuentes: edema pulmonar, tos, neumonitis.

Poco frecuentes: hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, estomatitis, esofagitis, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, enteritis, colitis. Frecuentes: estreñimiento, perforación digestiva íleo.

Poco frecuentes: úlcera digestiva.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: enfermedad veno-oclusiva hepática, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, prurito y alopecia.

Frecuentes: eritema.

Pocos frecuentes: trastornos de la pigmentación, psoriasis eritrodérmica.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de espalda, mialgia, artralgia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: cistitis hemorrágica

Frecuentes: disuria, oliguria, insuficiencia renal, cistitis, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: azoospermia, amenorrea, hemorragia vaginal.

Frecuentes: Síntomas menopáusicos, infertilidad femenina, infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, astenia, escalofríos, edema Generalizado, inflamación en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, inflamación de las mucosas.

Frecuentes: dolor multiorgánico, dolor.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de peso, elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, aumento de la amilasa en sangre.

Frecuentes: elevación de la creatinina en sangre, elevación de la urea en sangre, elevación de la gamma-glutamil- transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa.

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Mayor propensión a las infecciones, septicemia.

Frecuentes: Púrpura trombocitopénica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuentes: Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra el huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: hipopituitarismo, hipogonadismo, hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: cambios en el estado mental.

Frecuentes: trastorno mental debido al estado general del paciente.

Trastorno del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemorragia cerebral, déficit de memoria, paresia.

Frecuentes: ataxia.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: parada cardiaca

Frecuentes: insuficiencia cardiovascular, insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hemorragia

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: neumonitis

Frecuentes: síndrome de neumonía ideopática, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, hipoxia, parada respiratoria.

Frecuencia no conocida: hipertensión arterial pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: Enteritis, obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Enfermedad veno-oclusiva hepática.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, eritema, descamación, trastornos de la pigmentación.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: retraso del crecimiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Trastornos de la vejiga

Frecuentes: Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: pirexia, inflamación de las mucosas, dolor, fallo multiorgánico.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, elevación de la creatinina en sangre, aumento de las aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa.

Frecuentes: elevación de la urea en sangre, valores anormales de electrolitos en sangre, aumento del cociente de tiempo de protrombina.

Interacciones

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina o telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35 % y un 70 %. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los medicamentos citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del INR (cociente internacional normalizado).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La administración de Thiotepa Riemser debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Tepacitox® se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

La posología recomendada de Tepacitox® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



LINFOMA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211277888

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene tiotepa 15mg. Tras la reconstitución con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tepacitox® está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos: -Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas.

Precauciones y Advertencias

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos diferenciales de leucocitos y de plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el periodo de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardíaca en pacientes tratados con Tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Reacciones adversas

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de estudios clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos graves para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH aguda y EICH crónica, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: mayor propensión a las infecciones. Septicemia

Poco frecuentes: síndrome del choque tóxico.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuentes: segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: hipopituitarismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: estado de confusión, cambios en el estado mental.

Frecuentes: ansiedad

Poco frecuentes: delirio, nerviosismo, alucinaciones y agitación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, cefalea, visión borrosa, encefalopatía, convulsiones, parestesia.

Frecuentes: aneurisma intracraneal, trastornos extrapiramidales, trastorno cognitivo, hemorragia cerebral.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: conjuntivitis.

Frecuentes: catarata.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del oído y del laberinto:

Muy frecuentes: deterioro de la audición, ototoxicidad, acúfenos.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: arritmia

Frecuentes: taquicardia, insuficiencia cardiaca. **Poco frecuentes:** miocardiopatía, miocarditis.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: linfedema, hipertensión.

Frecuentes: hemorragia, embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: síndrome de neumonía, idiopática, epistaxis.

Frecuentes: edema pulmonar, tos, neumonitis.

Poco frecuentes: hipoxia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, estomatitis, esofagitis, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, enteritis, colitis. **Frecuentes:** estreñimiento, perforación digestiva íleo.

Poco frecuentes: úlcera digestiva.

Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes: enfermedad veno-oclusiva hepática, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, prurito y alopecia.

Frecuentes: eritema.

Pocos frecuentes: trastornos de la pigmentación, psoriasis eritrodérmica.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor de espalda, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: cistitis hemorrágica

Frecuentes: disuria, oliguria, insuficiencia renal, cistitis, hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: azoospermia, amenorrea, hemorragia vaginal.

Frecuentes: Síntomas menopáusicos, infertilidad femenina, infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy frecuentes: Pirexia, astenia, escalofríos, edema Generalizado, inflamación en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, inflamación de las mucosas.
Frecuentes: dolor multiorgánico, dolor.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de peso, elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, aumento de la amilasa en sangre.

Frecuentes: elevación de la creatinina en sangre, elevación de la urea en sangre, elevación de la gamma-glutamil- transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa.

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Mayor propensión a las infecciones, septicemia.

Frecuentes: Púrpura trombocitopénica.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):

Frecuentes: Segunda neoplasia maligna relacionada con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, anemia, pancitopenia, granulocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: enfermedad aguda del injerto contra el huésped, enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: hipopituitarismo, hipogonadismo, hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: anorexia, hiperglucemia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: cambios en el estado mental.

Frecuentes: trastorno mental debido al estado general del paciente.

Trastorno del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, encefalopatía, convulsiones, hemorragia cerebral, déficit de memoria, paresia.

Frecuentes: ataxia.

Frecuencia no conocida: leuco-encefalopatía.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: deterioro de la audición.

Trastornos cardiacos

Muy frecuentes: parada cardiaca

Frecuentes: insuficiencia cardiovascular, insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hemorragia

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: neumonitis

Frecuentes: síndrome de neumonía ideopática, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, epistaxis, hipoxia, parada respiratoria.

Frecuencia no conocida: hipertensión arterial pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: Enteritis, obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Enfermedad veno-oclusiva hepática.

Frecuentes: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema, eritema, descamación, trastornos de la pigmentación.

Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: retraso del crecimiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Trastornos de la vejiga

Frecuentes: Insuficiencia renal, cistitis hemorrágica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: pirexia, inflamación de las mucosas, dolor, fallo multiorgánico.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: elevación de la bilirrubina en sangre, transaminasas elevadas, elevación de la creatinina en sangre, aumento de las aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa.

Frecuentes: elevación de la urea en sangre, valores anormales de electrolitos en sangre, aumento del cociente de tiempo de protrombina.

Interacciones

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación. La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina o telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación. Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35 % y un 70 %. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tepacitox® debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los medicamentos citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del INR (cociente internacional normalizado).

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y grupo etario

La administración de Thiotepa Riemser debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tepacitox® se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

La posología recomendada de Tepacitox® en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada varía entre 125mg/m²/día (3,38mg/kg/día) y 300mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



LINFOMA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Poblaciones especiales

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Condición de venta:

- **Venta con fórmula médica**
- **Uso Institucional**

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211277888.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 KIGEFO® GEFITINIB 250MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20199892
Radicado : 20211058737
Fecha : 26/03/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S.
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 encuentra que:

Independientemente de que el estudio haya sido realizado en ayunas, allegar información del menú o comidas, incluyendo valor calórico, ofrecidas a los participantes del estudio No. NCS-377-15-CS durante su internación en los periodos I, II Y III.

Allegar 20 % de los cromatogramas originales de la determinación de los parámetros exactitud, precisión y determinación del Límite de cuantificación (LLOQ). Aclarar como realizada la evaluación del parámetro Limite de detección dentro de la validación MV-060-01.

Aclarar cuál fue el procedimiento del seguimiento y los resultados clínicos obtenidos para la emisión de autorización de salida de los sujetos 02 y 18 del centro Norwich Clinical Services Pvt, toda vez que fueron retirados del estudio por aumento de triglicéridos en sangre e incremento de transaminasas, respectivamente.

3.1.7.2 MARTESIA® 75 MG

Expediente : 20015001
Radicado : 20191129769 / 20211034765
Fecha : 25/02/2021
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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014752 emitido mediante Acta 18 de 2020 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el radicado No. 20211034765 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios de bioequivalencia del producto Martesia® 75mg pregabalina cápsula dura. La decisión se fundamenta en virtud de que el interesado no allegó las tablas de resultados de los porcentajes de disolución, ni los perfiles comparativos de los estudios in vitro para las 12 muestras de medicamento test y medicamento de referencia a los tres valores de pH requeridos en el artículo 10.2 de la resolución 1124 de 2016: pH: 1,2 en HCl, pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 en buffer fosfato.

3.1.7.3 ACIDO VALPROICO 500

Expediente : 20116618
Radicado : 20191089884 / 20201087273 / 20201132487 / 20211033579
Fecha : 24/02/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021003553 de 09 de febrero de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto ácido valproico 500 mg tabletas liberación retardada fabricado por Tecnoquímicas S.A., Km 23 Vía Cali – Jamundí, Colombia frente al producto de referencia Valcote® 500 mg Tabletas de liberación retardada de Abbott.

Se recuerda al interesado que en lo pertinente al tamaño de lote debe ajustarse a la producción propuesta según el numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016:

“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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”.

3.1.7.4 CAPIIBINE 500MG TABLETAS

Expediente : 20095993
Radicado : 20211070077
Fecha : 13/04/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 500mg de capecitabina

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 del producto de la referencia

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

Allegar los soportes técnicos de la demostración del polimorfismo del API declarado ser manufacturado por Dr Reddy's laboratories Limited, así mismo demostración que es el mismo API utilizado desde la obtención del registro sanitario.

Aclarar el factor de variabilidad para Capecitabina por cuanto indican ser – 47 la fórmula de cálculo de participantes

Allegar dieta administrada a los participantes.

Allegar los certificados de aprobación para los centros, emitidos por alguna de las agencias que se establecen en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016, por cuanto allega certificados emitidos por autoridades de India, pero estas no están reconocidas por el Invima

Aclarar por qué utilizaron un producto de referencia con fecha de vencimiento marzo 2012

Aclarar la información de los certificados de calidad por cuanto se evidencia diferencia en datos de la potencia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aclarar por qué el comité de ética de cada centro firmo el documento aprobando el estudio, pero en ese mismo documento está aprobando el protocolo de cada centro evidenciando que se firmó su aprobación posterior al inicio del estudio. Allegar el documento que evidencie que se aprobó el protocolo por cada comité antes de dar inicio al estudio.

El producto de referencia Xeloda 500mg en la información de seguridad establece un calculo de la dosis estandar y reducida según la superficie corporal pero según la información la dosis de 4600mg sobre pasa la dosificacion aprobada para el producto Xeloda en varias agencias aceptadas por el Invima . Adicional en ninguna guía de bioequivalencia que trata Capecitabina establece esa dosis.

Aclarar la información presentada en el folio 10358 por cuanto no está en el tiempo correspondiente al estudio presentado.

Allegar la evidencia que todos los centros clínicos que participaron fueron instruidos y desafiados para el proceso de administración de los medicamentos, toma de muestras, manejo de las muestras, traslado de muestras al centro de analítica y todos los procesos que se establecieron realizarse en todos los centros.

Allegar los resultados obtenidos para cada participante del estudio por cuanto presentan promedios

Aclarar el comportamiento de las gráficas de los folios 714, 740 si bien son muestras biológicas se observa diferencias marcadas entre los productos test y referencia.

Por cuanto el estudio fue realizado en 2011 y 2012 debe allegar evidencia que el producto no ha tenido cambio en la composición y proceso de fabricación que pueda modificar el proceso de absorción.

Allegar la póliza adquirida para los participantes en el estudio en la cual se evidencie la inclusión de todos los centros que participaron

Allegar un comparativo de las condiciones técnicas de la validación y de la técnica empleada en la valoración de las muestras

Allegar la validacion completa con los datos primarios de todas la pruebas con cromatogramas respectivos (20% del total) de las pruebas realizadas con informacion que permita trazabilidad, No presentar tablas con resultados promedios, debe presentar resultados individuales obtenidos del analito y estandar interno . Tenga en cuenta que la validacion ser realizada antes del inicio del analisis de las muestras de los participantes.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aclarar como obtiene un T_{máx} idéntico entre los productos test y referencia, por cuanto no se evidenció ese comportamiento en los resultados presentados

Tenga en cuenta que toda la documentación allegada debe dar cumpliendo el sistema de calidad, por lo tanto, debe presentarla clara, ordenada, que los folios citados correspondan a la ubicación de la información que precisan se encontrara allí.

De acuerdo al numeral 7.8 párrafo de la resolución presentar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1,2, 4,5 y 6,8 y en medio de control de calidad QC si es diferente.

3.1.7.5 ABIRAND 500mg

Expediente : 20200098
Radicado : 20211062168
Fecha : 31/03/2021
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S.
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 500mg de Abiraterona acetato

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 obtención de registro sanitario nuevo 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. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vivo e in vitro (perfiles de disolución) se encuentre certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- 2. Allegar información respecto al centro donde se desarrollaron los perfiles de disolución indicado en los folios 1601-1613.**
- 3. Aclarar el tamaño del Lote industrial de los productos test empleados en el estudio in vivo e in vitro. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la Resolución 1124 de 2016 se indica 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.

4. En caso de que el producto de estudio se encuentra autorizado por una agencia de referencia (de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016), allegar el correspondiente CVL o CPP.
5. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.
6. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: 659/18.
7. Allegar soportes de resultados de Laboratorio practicados a los voluntarios antes y después de finalizado el estudio de Bioequivalencia in vivo. Así mismo aclarar el monitoreo de las condiciones de salud de los voluntarios post estudio.
8. Aclarar la composición de las comidas y el contenido calórico de las mismas conforme se establece en el numeral 7.4.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.in
9. Allegar protocolo de la validación bioanalítica.
10. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica de Abiraterona Acetato (mínimo 20%).
11. Para el parámetro farmacocinético principal Cmax los resultados se encuentran por fuera del límite de aceptación, 80,00-125,00%, como lo establece la resolución 1124 de 2016. En los resultados allegados se evidencia un resultado de 75.75% - 95.61% a un intervalo de confianza del 90%. Por lo anterior el interesado debe justificar este resultado y aclarar por qué se declara el producto como bioequivalente teniendo en cuenta que no se cumple los límites establecidos por la Resolución 1124 de 2016.
12. Allegar justificación de la disimilitud de los datos obtenidos de los parámetros farmacocinéticos principales en el estudio de Bioequivalencia 659/18 frente a los datos de la literatura para Abiraterona.

En cuanto al estudio in vitro allegado el interesado debe:

13. Aclarar si desea optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración menor (Abiraterona Acetato Tabletas 250 mg). Lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud no fue clara según se evidenció en el formato de presentación de información allegado.
14. Allegar certificados de análisis de los productos empleados en el estudio de perfiles de disolución allegado en los folios 1601-1613. Adicionalmente se desconoce la potencia de estos productos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



15. Allegar la fórmula cuali cuantitativa del producto test empleado en el estudio de perfiles de disolución: Abiraterona Acetato Tabletas 250 mg.
16. Si su solicitud contempla optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración menor, el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos entre el producto de estudio frente al biolote (Abiraterona Acetato Tabletas 500 mg. L: CT1809027A). En ese sentido, los perfiles de disolución deben cumplir con lo requerido por la Resolución 1124 de 2016, es decir deben ser allegados en medio de pH 1,2; 4,5 y 6,8 (sin surfactantes) y en el medio de control de calidad.
17. Allegar resultados del parámetro de robustez para la validación analítica en el medio de control de calidad allegada en el folio 1615-1649.
18. Allegar validaciones analíticas para los perfiles de disolución con medios 1,2; 4,5 y 6,8 sin surfactantes.
19. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución requeridos y para las validaciones analíticas en medio de pH 1,2; 4,5, 6,8 (sin surfactantes) y medio de control de calidad.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 PENTASA® SUPOSITORIOS

Expediente : 19995433
Radicado : 20191242650 / 20201181643 / 20211124267
Fecha : 25/06/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada supositorio contiene Mesalazina 1 g
Forma farmacéutica: Supositorio

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de colitis ulcerativa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los salicilatos. Está contraindicado en pacientes con obstrucción en el tracto urinario severos disturbios en la función del riñón y el hígado, úlcera gástrica o duodenal y en niños menores de dos años. Embarazo. Úsese con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfasalazina. Deben realizarse controles periodicos de la función renal cuando el medicamento es administrado por tiempo prolongado. Advertencia: la seguridad y eficacia no está establecida en la población pediátrica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2020009944 emitido mediante Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.9.17 allegada por el interesado, con el fin de dar continuidad a la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Propiedades farmacodinámicas
- Aprobación de Inserto_V_20.01.2021
- Aprobación de Información para el prescriptor CCDS_V_20.01.2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Adultos:

Un supositorio una vez al día.

Población pediátrica:

Existe poca experiencia y solo documentación limitada con respecto a la eficacia en niños.

Ancianos: La administración en ancianos debe realizarse con precaución y sólo en aquellos que tengan función renal normal.

Método de administración

Se recomienda ir al baño antes de administrar el supositorio. Las instrucciones de uso y protección para los dedos están incluidas dentro del envase.

Nuevas contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática o renal severa.**

Nuevas advertencias y precauciones:

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin riesgo de simular reacciones. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los salicilatos). Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con el tratamiento con mesalazina. Si se producen reacciones de hipersensibilidad aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso, así como al primer signo y síntomas de reacciones cutáneas graves como erupción cutánea, lesiones de las mucosas u otros signos de hipersensibilidad, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática para ALT y AST deben ser monitoreados y evaluados de cerca antes y durante el tratamiento.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse regularmente (por ejemplo, al medir la creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado urinario (análisis de orina) debe revisarse antes y durante el tratamiento. Debe sospecharse nefrotoxicidad inducida por mesalazina en el desarrollo de insuficiencia renal durante el tratamiento.

Se han notificado casos de cálculos renales con mesalazina, incluidos cálculos que consisten en 100% de mesalazina. Se recomienda asegurar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, especialmente asma, deben controlarse con especial cuidado durante el tratamiento.

Raramente se han informado reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis). Se han informado muy rara vez de discrasia sanguínea severa con mesalazina. Los análisis de sangre para recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si se han producido casos sospechosos o si se han demostrado casos de reacciones adversas.

Como guía, se recomiendan pruebas de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento, seguidas de dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los hallazgos son normales, se deben realizar pruebas de seguimiento cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, tales pruebas deben realizarse de inmediato.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe tener precaución durante el uso durante el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo debe usarse en consulta con un médico después de una cuidadosa consideración de los pros y los contras. La enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) en sí misma puede aumentar el riesgo de resultados no deseados del embarazo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno. Los estudios en animales con mesalazina oral no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Datos limitados publicados sobre la mesalazina en humanos no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados de embarazo no deseados también pueden asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han informado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa.

Se ha informado un solo caso de insuficiencia renal en un recién nacido después del uso a largo plazo de dosis altas de mesalazina (2 a 4 g por vía oral) durante el embarazo.

Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es menor que la del plasma de la madre, mientras que la concentración del metabolito acetilmesalazina se produce en la misma concentración o en una concentración mayor. Existe experiencia limitada con el uso de mesalazina en mujeres que están amamantando. No se han realizado estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. No se pueden excluir reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en lactantes, que no pueden excluirse. Si el niño tiene diarrea, debe interrumpirse la lactancia materna.

Fertilidad

Los datos de estudios en animales con mesalazina no muestran ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se cree que el medicamento afecte la capacidad para conducir y operar máquinas.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La función renal debe controlarse con frecuencia cuando se usan otros fármacos nefrotóxicos conocidos.

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasia sanguínea. La terapia combinada con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina ha mostrado una mayor incidencia de efectos mielosupresores y parece haber una interacción presente. Sin embargo, el mecanismo de interacción no ha sido dilucidado completamente. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de sospecha o detección de tales efectos secundarios, el tratamiento debe suspenderse.

Existe alguna posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios más comunes que se observan en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad y fiebre inducida por fármacos y se han notificado efectos secundarios cutáneos graves (SCAR) con el tratamiento con mesalazina, incluido el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Después de la administración rectal, pueden ocurrir reacciones locales como prurito, malestar rectal y tenesmo.

Frecuencia de reacciones adversas según estudios clínicos e informes de vigilancia postcomercialización:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de Clasificación de órgano	Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1 / 10,000$ para $< 1/1000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.			Número modificado de células sanguíneas (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida la granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica)).	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica.	
Enfermedades neurológicas	Dolor de Cabeza	Mareos	Neuropatía periférica	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedades del corazón		Myo- * y pericarditis *		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Reacciones pulmonares alérgicas y fibróticas (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica) Eosinofilia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Neumonitis	
Enfermedades Gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náusea Vómitos	Nivel de amilasa elevado Pancreatitis aguda *	Pancolitis	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Flatulencia			
Enfermedades del hígado y trastornos hepatobiliares			Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de los niveles de parámetros de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina) Hepatotoxicidad (incluida la hepatitis *, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Erupción (incluyendo urticaria y erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Músculo, tejido conjuntivo y trastornos esqueléticos.			Mialgia Artralgia Síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)	
Trastornos renales y patológicos. tracto urinario			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica *, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) Orina decolorada	Cálculos renales***
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			Oligospermia (Reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	Malestar anal e irritación en el lugar de aplicación, prurito (anal),		Fiebre Medicamentosa	
	tenesmo rectal.			

* El mecanismo de estos efectos secundarios no se conoce, pero puede ser de naturaleza alérgica.

** Se han informado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eczema atópico.

*** Consulte la sección 4.4 para más información. Varios de estos efectos secundarios también pueden ser atribuidos a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite que la relación entre beneficio y riesgo para el medicamento sea monitoreada continuamente. Se solicita a los profesionales de la salud a informar cualquier sospecha de reacción adversa.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiinflamatorios en trastornos intestinales, código ATC: A07E C02.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

La mesalazina es el principio activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se cree que el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y rectal se debe a los efectos locales en la mucosa intestinal inflamatoria más que a un efecto sistémico. La información disponible indica una correlación inversa entre la gravedad de la inflamación en el colon en pacientes con colitis ulcerosa tratados con mesalazina está inversamente relacionada con las concentraciones de mesalazina en la mucosa.

En el tejido intestinal inflamado de los pacientes con EII (enfermedad inflamatoria intestinal) se presenta migración leucocitaria incrementada, producción anormal de citoquinas, producción incrementada de metabolitos del ácido araquidónico, particularmente de leucotrieno B4 y formación incrementada de radicales libres. El mecanismo de acción de la mesalazina no se ha dilucidado completamente, pero es probable que intervengan mecanismos como la activación de la forma γ y del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) en la mucosa intestinal. La mesalazina tiene efectos farmacológicos in vitro e in vivo que inhiben la quimiotaxis leucocitaria y disminuyen la producción de citosina, leucotrienos, y radicales libres. Actualmente se desconoce cuál de estos mecanismos juega un papel predominante en la eficacia clínica de la mesalazina, si es que alguno lo hace.

Con respecto al ítem de propiedades farmacodinámicas, la Sala recomienda incluir la información solicitada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto_V_20.01.2021 y la información para prescribir CCDS_V_20.01.2021

3.1.9.2 BORTEZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 3.5MG/VIAL 10 ML

Expediente : 20167893
Radicado : 20191154931
Fecha : 08/07/2020
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS CON CONDICIÓN ESPECIAL DE RIESGO

Composición:
Cada vial contiene bortezomib 3,50000 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto del producto Bortezomib polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

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 así:

DOSIFICACIÓN

El tratamiento con bortezomib debe ser iniciado bajo la supervisión de un facultativo experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Bortezomib puede administrarse por un profesional de la salud experimentado en el uso de agentes de quimioterapia. Bortezomib debe reconstituirse por un profesional de salud.

Posología para el tratamiento del mieloma múltiple progresivo (pacientes que han recibido al menos una terapia previa)

Monoterapia

Bortezomib se administra mediante inyección vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada a $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera como un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de bortezomib después de la confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que pacientes responsivos que no alcancen una remisión completa reciban un total de de 8 ciclos de terapia de bortezomib. Al menos 72 horas debe pasar entre dos dosis consecutivas de bortezomib.

Ajuste de dosis durante el tratamiento y un reinicio del tratamiento para monoterapia

El tratamiento con bortezomib debe suspenderse en el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o hematológica de grado 4, excluyendo neuropatía como se discute a continuación. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto, el tratamiento con bortezomib debe reiniciarse a un 25 % de reducción de dosis ($1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ reducido a $1,0 \text{ mg} / \text{m}^2$; $1,0 \text{ mg} / \text{m}^2$ reducido a $0,7 \text{ mg} / \text{m}^2$). Si la toxicidad no se resuelve o si recurre a la menor dosis, se debe considerar la discontinuación de Bortezomib, a menos que el beneficio del tratamiento claramente supere el riesgo.

Dolor neuropático y / o neuropatía periférica

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que experimentan dolor neuropático y / o una neuropatía periférica relacionada con bortezomib se deben manejar según lo presentado en la Tabla 1. Pacientes con neuropatía severa preexistente pueden tratarse con bortezomib solo después de una cuidadosa evaluación riesgo / beneficio.

Tabla 1: Modificaciones posológicas recomendadas * para neuropatía relacionada con bortezomib

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la dosis.
Grado 1 (asintomático: pérdida de reflejo tendinosos o parestesia) sin dolor o pérdida de función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitando las actividades instrumentales a la vida diaria (AVD) **)	Reducir BORTEZOMIB a 1,0 mg/m ² o cambiar esquema de tratamiento con Bortezomib a 1,3 mg/m ² una vez por semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas severos; limitantes de AVD ***)	suspenderse el tratamiento con bortezomib hasta que los síntomas se hayan resuelto. Cuando la toxicidad se haya resuelto reiniciar tratamiento con bortezomib y reducir la dosis a 0,7 mg/m ² una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias de riesgo vital, intervención urgente indicada) y / o neuropatía autónoma grave	Discontinuar BORTEZOMIB

* Basado en modificaciones posológicas en estudios de mieloma múltiple de Fase II y III y experiencia post comercialización.

Graduación basada en NCI Criterios de Toxicidad Común CTCAE v4.

** AVD instrumental: se refiere a preparar comidas, compra de comestibles o vestimenta, uso del teléfono, manejo de dinero, etc;

*** AVD Cuidado propio: se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, uso del inodoro, tomar medicinas y no postrarse.

Terapia de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib para inyección se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo. de tratamiento de 21

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Doxorrubicina liposomal pegilada se administra a $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ en el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib como una infusión intravenosa de 1 hora administrada después de la inyección de bortezomib.

Hasta 8 ciclos de esta terapia de combinación pueden administrarse mientras los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar el tratamiento por al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, aun si esto requiere tratamiento por más de 8 ciclos. Pacientes en que los niveles de paraproteína continúen decreciendo después de 8 ciclos pueden también continuar mientras el tratamiento sea tolerado y continúen respondiendo.

Para la información adicional respecto doxorrubicina liposomal pegilada, ver el Resumen de las Características del Producto, correspondiente.

Combinación con dexametasona

Bortezomib para inyección se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Dexametasona se administra oralmente a 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los ciclos de tratamiento de bortezomib.

Pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de esta terapia de combinación pueden continuar recibiendo la misma combinación para un máximo de 4 ciclos adicionales.

Para información adicional respecto dexametasona, ver el Resumen de las Características del Producto, correspondiente.

Ajuste de dosis para la terapia de combinación para pacientes con mieloma múltiple progresivo.

Para ajustes de dosis de bortezomib para la terapia de combinación, siga las directrices de modificación descritas bajo monoterapia anteriormente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente no elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas

Terapia de combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib para inyección se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán oral, y prednisona oral, como se muestra en la Tabla 2. Un período de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En ciclos 1 - 4, bortezomib se administra dos veces por semana en días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En ciclos 5 - 9, bortezomib se administra una vez por semana en días 1, 8, 22 y 29. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Melfalán y prednisona deben ambas ser administradas oralmente en días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de bortezomib. Nueve ciclos de tratamiento de esta terapia de combinación son administrados.

Tabla 2: Posología para Bortezomib recomendada en combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib dos veces por semana (ciclos 1-4)

Semana	1	2	3	4	5	6
B	D - - D	D D	Descanso	D D	D D	Descanso
(1,3 mg / m ²)	1 4	8 11		22 25	29 32	
M(9 mg / m ²)	D D D D	- -	Descanso	- -	- -	Descanso
P(60 mg / m ²)	1 2 3 4					

Bortezomib una vez por semana (ciclos 5-9)

Semana	1	2	3	4	5	6
B	D - - -	D	Descanso	D	D	Descanso
(1,3 mg / m ²)	1	8		22	29	
M(9 mg / m ²)	D D D D	-	Descanso	-	-	Descanso
P(60 mg / m ²)	1 2 3 4					

B = bortezomib; M = melfalán, P = prednisona

Ajuste de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento y reinicio del tratamiento para terapia de combinación con melfalán y prednisona



Previo a iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Conteo de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9 / L$ y el conteo de neutrófilos absoluto debe ser $\geq 1,0 \times 10^9 / L$
- Toxicidades no hematológicas deben haberse resuelto a grado 1 o a nivel basal

Tabla 3: Modificaciones posológicas durante ciclos subsecuentes de terapia con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación posológica o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: · Si se observa neutropenia Grado 4, o trombocitopenia con sangrado en el ciclo previo	Considerar reducción de la dosis de melfalán en 25 % en el próximo ciclo.
· Si el conteo de plaquetas $\leq 30 \times 10^9 / L$ o la RAN $\leq 0,75 \times 10^9 / L$ en una dosis día de Bortezomib (distinto al día 1)	La terapia con bortezomib solo debe suspenderse
· Si varias dosis de bortezomib en un ciclo se retienen (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	La dosis de bortezomib debería reducirse a nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $1 \text{ mg} / \text{m}^2$, o de $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg} / \text{m}^2$)
Toxicidades no hematológicas grado ≥ 3	La terapia con bortezomib solo debe suspenderse hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o nivel basal. Entonces, Bortezomib puede reiniciarse con una reducción de un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $1 \text{ mg} / \text{m}^2$, o de $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg} / \text{m}^2$). Para dolor neuropático y /o neuropatía periférica relacionada a bortezomib, mantenga / o modifique bortezomib según se describe en la Tabla 1.

Para información adicional respecto melfalán y prednisona, ver los resúmenes de las características de los productos correspondientes.

Posología para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas (terapia de inducción)

Terapia de combinación con dexametasona

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Bortezomib se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Dexametasona se administra oralmente a de 20 mg en días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10 y 11 de los ciclos de tratamiento de bortezomib. Cuatro ciclos de tratamiento de esta combinación son administrados.

Terapia de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Dexametasona se administra oralmente a 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con bortezomib.

Talidomida se administra por oralmente a 50 mg diariamente en días 1 - 14 y si se tolera la dosis se aumenta a 100 mg en días 15 - 28 y posteriormente puede ser incrementada a 200 mg diariamente a partir del ciclo 2.

Cuatro ciclos de tratamiento de esta combinación son administrados. Se recomienda que pacientes con al menos respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

Tabla 4: Posología para terapia de combinación de bortezomib para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas

B + Dx	Ciclos 1 a 4			
	Semana	1	2	3
	B (1,3 mg / m²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-
B+Dx+T	Ciclo 1			
	Semana	1	2	3
	B (1,3 mg/m²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso
	T 50 mg	Diariamente	Diariamente	-

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



T 100 mg ^a	-	-	Diariamente	Diariamente
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
Ciclos 2 a 4 ^b				
B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso	Descanso
T 200 mg ^a	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-

B bortezomib; Dx = dexametasona; T = talidomida

^a La dosis de talidomida se incrementa a 100 mg a partir la semana 3 del ciclo 1 solo si 50 mg son tolerados, y a 200mg a partir del ciclo 2 en adelante si 100mg son tolerados.

^b Hasta 6 ciclos pueden administrarse a pacientes que alcancen al menos respuesta parcial después de 4 ciclos.

Ajuste de dosis para pacientes elegibles para trasplante

Para ajuste de dosis de bortezomib, se deben seguir las directrices de modificación de dosis descritas para monoterapia.

En adición, cuando se administra bortezomib en combinación con otro medicamento quimioterapéutico, se deben considerar reducciones de dosis adecuadas para estos productos en el evento de toxicidades de acuerdo a las recomendaciones en el Resumen de las Características del Producto.

Posología para pacientes con linfoma de células del manto no tratado previamente (LCM)

Tratamiento en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP)

Bortezomib se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana por dos semanas en días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10 días en días 12 y 21. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan 6 ciclos de bortezomib aunque para pacientes con una primera respuesta documentada en ciclo 6, dos ciclos adicionales de bortezomib pueden administrarse. Al menos 72 horas deben pasar entre dosis consecutivas de bortezomib.

Los siguientes medicamentos son administrados en el día 1 de cada ciclo de 2 semanas de tratamiento con bortezomib como infusión intravenosa. Rituximab a 375

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/m², ciclofosfamida a 750 mg/m² y doxorubicina a 50mg/m². Prednisona se administra oralmente a 100 mg/m² en días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib.

Ajuste de dosis durante el tratamiento de pacientes no tratados previamente para linfoma de células del manto

Previo a iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- Conteo de plaquetas debe ser $\geq 100\ 000$ células / μL y el conteo absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser $\geq 1\ 500$ células / μL .
- Conteo de plaquetas debe ser $\geq 75\ 000$ células / μL en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g / dL
- Toxicidades no hematológicas deben haberse resuelto a grado 1 o nivel basal.

El tratamiento con bortezomib debe suspenderse al comienzo de cualquier toxicidad no hematológica \geq Grado 3 relacionada a bortezomib (excluyendo neuropatía) o toxicidades hematológicas \geq Grado 3. Para ajuste de dosis ver la Tabla 5 a continuación.

Pueden administrarse factores estimulantes de colonias de granulocitos para toxicidad hematológica de acuerdo a la práctica local estándar. El uso profiláctico de factores estimulantes de colonias debe considerarse en caso de retrasos repetidos en la administración de ciclos. Transfusión de plaquetas para el tratamiento de trombocitopenia debe considerarse cuando sea clínicamente apropiado.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto no tratado previamente

Toxicidad	Modificación de posología o retraso.
<i>Toxicidad hematológica</i>	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<p>· Neutropenia \geq grado 3 con fiebre, neutropenia grado 4 de más de 7 días de duración, un conteo de plaquetas $< 10\ 000$ células / μL</p>	<p>La terapia con bortezomib debe <u>interrumpirse por</u> hasta 2 semanas hasta este que el paciente tenga un RAN ≥ 750 células / μL y un conteo de plaquetas de $\geq 25\ 000$ células / μL.</p> <p>· Si, después de que bortezomib ha sido suspendido, la toxicidad no se resuelve, como se define anteriormente, entonces bortezomib debe retirarse.</p> <p>· Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un RAN ≥ 750 células / μL y un conteo de plaquetas de $\geq 25\ 000$ células / μL, bortezomib puede reiniciarse a una dosis reducida en un nivel de dosis (de $1,3\ \text{mg} / \text{m}^2$ a $1\ \text{mg} / \text{m}^2$ o de $1\ \text{mg} / \text{m}^2$ a $0,7\ \text{mg} / \text{m}^2$)</p>
<p>· Si el conteo de plaquetas es $< 25\ 000$ células / μL o RAN de < 750 células/μL, en una dosificación de Bortezomib de una vez al día (distinto al Día 1 de cada ciclo)</p>	<p>La terapia con bortezomib debe suspenderse.</p>
<p><i>Toxicidades no hematológicas de grado 3 consideradas como relacionadas a bortezomib</i></p>	<p>La terapia con bortezomib debe suspenderse hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Entonces, se puede reiniciar Bortezomib a una dosis reducida en un nivel de dosis (desde $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ a $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ o de $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ a $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). Para dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados a bortezomib, mantenga y/o modifique bortezomib como se indica en la Tabla 1.</p>

Adicionalmente, cuando bortezomib es administrado en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, deben considerarse reducciones en las dosis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



apropiadas en casos de toxicidades de acuerdo a las recomendaciones en el respectivo Resumen de Características de Producto.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No hay evidencia que sugiera que son necesarios ajustes de dosis en pacientes de más de 65 años de edad con un mieloma múltiple o con un linfoma en células del manto.

No hay estudios sobre el uso de bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para quimioterapia de altas dosis con trasplante de células madre hematopoyéticas.

En un estudio en pacientes con linfoma de células del manto no tratados previamente, 42,9 % y 10,4 % de los pacientes expuestos a bortezomib estuvieron en 1 rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En los pacientes de ≥ 75 años, ambos regímenes BR-CAP, así como R-CHOP fueron menos tolerados.

Deterioro hepático

Pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis y deben tratarse con la dosis recomendada. Pacientes con deterioro hepático moderado o severo deben iniciar con bortezomib a una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y una subsecuente escala de dosis a 1,0 mg/m² o puede considerarse una posterior disminución de dosis a 0,5 mg/m² basado en la tolerabilidad del paciente.

Tabla 6: Modificación de dosis de inicio recomendada para bortezomib en pacientes con un deterioro hepático

Grado de deterioro hepático *	Nivel de bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Ningún
	$> 1.0 \times - 1.5 \times \text{ULN}$	Cualquiera	Ningún
Moderado	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Cualquiera	Reducir bortezomib a 0,7 mg / m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considere escalamiento de dosis a 1.0 mg / m ² o posterior reducción de dosis a 0.5 mg / m ² en ciclos subsecuentes
Severo	$> 3 \times \text{ULN}$	Cualquiera	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			basado en la tolerabilidad del paciente.
--	--	--	--

Abreviaciones: SGOT= transaminasa glutámica oxalacética sérica;

AST = aspartato aminotransferasa; ULN = Límite superior del rango normal

* Basado en clasificación NCI Grupo de Trabajo de Disfunción Orgánica para la categorización de deterioro hepático (leve, moderado, severo).

Deterioro renal

La farmacocinética de bortezomib no está influenciada en pacientes con deterioro renal leve a moderado (aclaramiento de la creatinina [CrCL] > 20 ml / min / 1,73 m²); por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis para estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib esta influenciada en pacientes con deterioro renal severo no sometidos a diálisis (CrCl < 20 ml / min / 1,73 m²). Debido a que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib, este debe administrarse después del procedimiento de diálisis.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de bortezomib en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido

Se requiere al interesado ajustar la dosificación conforme al presente concepto y se requiere ajustar la indicación en combinación con dexametasona y talidomida de la siguiente manera: **“Bortezomib en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida está indicado para la inducción del tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para quimioterapia de altas dosis con trasplante de células madre hematopoyéticas.”**

3.1.9.3 **BRINTELLIX 5 mg comprimidos recubiertos**
BRINTELLIX 10 mg
BRINTELLIX 20 mg
BRINTELLIX 15 mg

Expediente : 20088450 / 20080353 / 20088451 / 20113730

Radicado : 20201185685 / 20211030708 / 20211201856

20201199888 / 20211030685

20201199916 / 20211030728 / 20211030692 / 20211200242

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



20201199893 / 20211029508 / 20211200728
Fecha : 04/10/2021
Interesado : LUNDBECK COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene VORTIOXETINA BROMHIDRATO 12,71 mg equivalente a VORTIOXETINA 10 mg
- Cada tableta recubierta contiene VORTIOXETINA BROMHIDRATO 19,065 mg equivalente a VORTIOXETINA 15 mg
- Cada tableta recubierta contiene VORTIOXETINA BROMHIDRATO 25,42 mg equivalente a VORTIOXETINA 20 mg
- Cada tableta recubierta contiene VORTIOXETINA BROMHIDRATO 6,3555 mg equivalente a VORTIOXETINA 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir, versión: Octubre de 2021
- Inserto para usuario, versión: Octubre de 2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere presentar inserto para usuario e información para prescriptor, versión Octubre 2021, para el medicamento BRINTELLIX 20 mg (expediente 20080353).

Adicionalmente, Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos BRINTELLIX 5 mg comprimidos recubiertos, BRINTELLIX 10 mg y BRINTELLIX 15 mg, así:

- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Uso en población pediátrica

No se recomienda Brintellix para el tratamiento de la depresión en niños de 7 a 11 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad. Brintellix no se debe utilizar en adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por incidencias mayores notificadas en adolescentes que en adultos de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal e ideación suicida. En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepresivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista y reacción de ira) con mayor frecuencia que en los individuos tratados con placebo.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como puede que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que tenga lugar dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar durante las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben vigilar atentamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento se debe acompañar de una supervisión estrecha de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados de la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida o cambios inusuales de la conducta, y consultar inmediatamente a un médico si aparecen estos síntomas.

Convulsiones

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, Brintellix se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes se deben someter a monitorización para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno.

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico incluyen: cambios en el nivel de conciencia (por ejemplo, agitación, alucinaciones, estados de coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos o diarrea). Si esto sucede, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Brintellix e iniciar tratamiento sintomático.

Manía/hipomanía

Brintellix se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía y se debe interrumpir su administración en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

Agresión/agitación

Los pacientes tratados con antidepresivos, incluida la vortioxetina, también pueden presentar sentimientos de agresión, reacción de ira, agitación e irritabilidad. Se debe vigilar estrechamente el estado del paciente y de su enfermedad. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de consultar a un médico si se produce o agrava el comportamiento agresivo o agitado.

Hemorragia

Se han notificado de forma rara alteraciones hemorrágicas, como equimosis, púrpura u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico, incluida la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vortioxetina. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto y este riesgo también podría ser aplicable potencialmente a la vortioxetina. Se recomienda precaución en pacientes tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS)), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia

Con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN), se ha notificado de forma rara hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes con cirrosis hepática o pacientes tratados de manera simultánea con medicamentos que se sabe causan hiponatremia.

En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con Brintellix e instaurar una intervención médica adecuada.

Glaucoma

Con el uso de antidepresivos, incluida la vortioxetina, se ha notificado midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular y producir un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado. Se recomienda precaución al recetar vortioxetina a pacientes con presión intraocular aumentada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de Brintellix en pacientes de edad avanzada con episodios de depresión mayores son limitados. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se traten pacientes de 65 (o más) años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día.

Insuficiencia renal o hepática

Dado que los sujetos con insuficiencia renal o hepática son vulnerables y dado que los datos sobre el uso de Brintellix en estas subpoblaciones son limitados, se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes.

Brintellix contiene sodio

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Los siguientes síntomas pueden aparecer en recién nacidos de madres que han utilizado medicamentos serotoninérgicos en las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertoniá, hipotoniá, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecieron inmediatamente o poco tiempo después (menos de 24 horas) del parto.

Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) en el recién nacido. Aunque no se han realizado estudios sobre la asociación entre HPPN y el tratamiento con vortioxetina, no se puede descartar este posible riesgo teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina).

Solo debe administrarse Brintellix a mujeres embarazadas si los beneficios previstos superan el posible riesgo para el feto. Los datos observacionales han demostrado un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a un ISRS o IRSN en el mes previo al parto. Aunque no se dispone de estudios en los que se haya analizado una asociación entre el tratamiento con vortioxetina y la hemorragia posparto, existe un posible riesgo, tomando en consideración el mecanismo de acción relacionado.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran excreción de vortioxetina/metabolitos de vortioxetina en leche. Se espera que la vortioxetina se excrete en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con Brintellix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas macho y hembra no han mostrado ningún efecto de la vortioxetina sobre la fertilidad, la calidad del espermatozoides o el apareamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reportes de casos humanos con medicamentos de la clase farmacológica relacionada de antidepresivos (ISRS) han mostrado un efecto sobre la calidad del esperma que es reversible.

Hasta la fecha no se ha observado un impacto en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Brintellix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, ya que se han notificado efectos adversos tales como mareos, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis.

NUEVA DOSIFICACIÓN

La dosis inicial y recomendada de Brintellix es de 10 mg de vortioxetina una vez al día.

Según la respuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina una vez al día o reducir hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina una vez al día.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta antidepresiva.

Interrupción del tratamiento

Los pacientes tratados con Brintellix pueden interrumpir el medicamento de forma repentina sin necesidad de reducir gradualmente la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada.

La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día debería siempre usarse como dosis de inicio en pacientes de 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados.

Inhibidores del citocromo P450

Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Brintellix.

Inductores del citocromo P450

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis de vortioxetina si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) al tratamiento con Brintellix.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños de 7 a 11 años. No se dispone de datos.

Brintellix no se debe utilizar en adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia. La seguridad de Brintellix en adolescentes de 12 a 17 años se describe en las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, reacciones adversas y propiedades farmacodinámicas.

Insuficiencia renal

Están disponibles los datos de farmacocinética en sujetos con insuficiencia renal. No se necesita ajustar la dosis en base a la función renal, sin embargo, debe tenerse precaución.

Insuficiencia hepática.

Están disponibles los datos de farmacocinética en sujetos con insuficiencia hepática. No se necesita ajustar la dosis en base a la función hepática, sin embargo, debe tenerse precaución.

Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos se pueden administrar junto con o sin alimentos.

NUEVAS INTERACCIONES

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5y CYP2C9.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la vortioxetina

IMAO irreversibles y no selectivos

Debido al riesgo de Síndrome Serotoninérgico, vortioxetina está contraindicada en combinación con IMAO irreversibles y no selectivos. No se debe iniciar la administración de vortioxetina hasta por lo menos 14 días después de la interrupción

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo. La administración de vortioxetina se debe interrumpir al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo.

Inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo (moclobemida)

La combinación de vortioxetina con un inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo, como la moclobemida, está contraindicada. Si la combinación fuera necesaria, la adición del medicamento debería darse a dosis mínima y bajo estrecha monitorización clínica para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico.

IMAO reversible y no selectivo (linezolida)

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, está contraindicada. Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y bajo una monitorización estrecha del Síndrome Serotoninérgico.

Inhibidores de la MAO-B irreversibles y selectivos (selegilina, rasagilina)

Si bien con los inhibidores de la MAO-B selectivos se prevé un riesgo menor de Síndrome Serotoninérgico que con los inhibidores de la MAO-A, la combinación de vortioxetina con inhibidores de la MAO-B irreversibles, como la selegilina o la rasagilina, se debe administrar con precaución. Si se utilizan de manera simultánea, se debe estrechar la monitorización para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico.

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de medicamentos con efecto serotoninérgico (por ejemplo, tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede provocar Síndrome Serotoninérgico.

Hierba de San Juan (hipérico)

El uso concomitante de antidepresivos con efecto serotoninérgico y remedios fitoterápicos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas, incluido el Síndrome Serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los antidepresivos con efecto serotoninérgico pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se utilicen de manera simultánea con otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (por ejemplo, antidepresivos [tricíclicos, ISRS, IRSN), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol].

Terapia electroconvulsiva (TEC)

No hay experiencia clínica sobre la administración concomitante de TEC y vortioxetina, por lo que se recomienda precaución.

Inhibidores de la CYP2D6

La exposición a vortioxetina produjo un aumento de 2,3 veces del área bajo la curva (AUC) al administrar 10 mg/día de vortioxetina conjuntamente con bupropión (un inhibidor potente de la CYP2D6 150 mg dos veces al día) durante 14 días en sujetos sanos. La administración conjunta causó una mayor incidencia de reacciones adversas al añadir bupropión a vortioxetina que al añadir vortioxetina a bupropión. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina o paroxetina) al tratamiento con vortioxetina.

Inhibidores de la CYP3A4, la CYP2C9 y la CYP2C19

Al co-administrar vortioxetina tras 6 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor de la CYP3A4/5 y la glucoproteína P) o tras 6 días de fluconazol 200 mg/día (un inhibidor de las CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5) en sujetos sanos, se observó un aumento de 1,3 y de 1,5 veces, respectivamente, del AUC de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis.

No se observó ningún efecto inhibitorio de una dosis única de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

Interacciones en metabolizadores pobres de la CYP2D6

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, conivaptan, y muchos de los inhibidores de la proteasa del VIH) e inhibidores de la CYP2C9 (como fluconazol y amiodarona) en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 no se ha estudiado específicamente, pero se cree que provocará un aumento de la exposición de la vortioxetina en estos pacientes comparado con el efecto moderado descrito antes. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis más baja de vortioxetina si se administra de forma conjunta un inhibidor potente de la CYP3A4 o la CYP2C9 en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6.

Inductores del citocromo P450

Al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg de vortioxetina tras recibir durante 10 días 600 mg/día de rifampicina (un inductor de amplio espectro de las isoenzimas CYP) en 14 sujetos sanos, se observó una disminución del 72% del AUC de vortioxetina. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína) al tratamiento con vortioxetina.

Alcohol

No se observó ningún efecto en la farmacocinética de vortioxetina o etanol y no se observó un deterioro significativo de la función cognitiva respecto del placebo al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg o 40 mg de vortioxetina con una dosis única de etanol (0,6 g/kg) en sujetos sanos. Sin embargo, no se aconseja la ingesta de alcohol durante el tratamiento antidepresivo.

Ácido acetilsalicílico

Tras la administración de dosis múltiples de 150 mg/día de ácido acetilsalicílico no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

Potencial de la vortioxetina para afectar a otros medicamentos

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

No se observaron efectos significativos, en comparación con placebo, en los valores de INR, protrombina o concentraciones plasmáticas de warfarina R y S, tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina con dosis estables de warfarina en sujetos sanos. Tampoco se ha observado un efecto inhibitorio significativo, en comparación con placebo, sobre la agregación plaquetaria o la farmacocinética del ácido acetilsalicílico o el ácido salicílico al administrar conjuntamente 150 mg/día de ácido acetilsalicílico tras recibir dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, como con otros medicamentos serotoninérgicos, se debe tener precaución al combinar la vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales, debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sustratos del citocromo P450

In vitro, la vortioxetina no mostró ningún potencial relevante para la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450.

Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibitor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida, S-warfarina), CYP1A2 (cafeína) o CYP2D6 (dextrometorfano).

No se observaron interacciones farmacodinámicas. No se observó deterioro significativo de la función cognitiva respecto a placebo con vortioxetina tras la administración conjunta con una dosis única de 10 mg de diazepam. No se observaron efectos significativos, respecto placebo, en los niveles de hormonas sexuales después de la administración conjunta de vortioxetina con el anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Litio y triptófano

No se observó un efecto clínico relevante durante la exposición en estado estacionario a litio tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, se han notificado casos de potenciación de los efectos al administrar antidepresivos con efecto serotoninérgico junto con litio o triptófano; por lo que, el uso concomitante de vortioxetina con estos medicamentos se debe realizar con precaución.

Interferencia con pruebas toxicológicas en orina

Se han notificado resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos en orina para determinar la presencia de metadona en pacientes que tomaban vortioxetina. Se recomienda precaución a la hora de interpretar resultados positivos de pruebas toxicológicas en orina, y debe considerarse su confirmación mediante una técnica analítica alternativa (por ejemplo, métodos cromatográficos).

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue náuseas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). La lista se basa

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en la información obtenida de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Leucopenia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia sinusal, angina de pecho
	Raras	Extrasístoles ventriculares
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Ojo seco, discapacidad visual
	Raras	Agudeza visual reducida, flotadores vítreos, dolor ocular, Midriasis (que puede producir glaucoma agudo de ángulo estrecho; ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
Trastornos del sistema inmune	Raras	Hipersensibilidad
	Se desconoce*	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
	Poco frecuentes	Deshidratación
	Raras	Hiper glucemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipoglucemia
	Se desconoce*	Hiponatremia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desórdenes psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuentes	Tensión, bruxismo, inquietud, desrealización, despersonalización
	Raras	Intento de suicidio, insomnio terminal, estado de ánimo eufórico
	Se desconoce*	Insomnio, Agitación, agresión (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos
	Poco frecuentes	Disgeusia, letargo, temblor, mioclonos, hipersomnias, síndrome de piernas inquietas, deterioro de la memoria
	Raras	Ageusia, hiperactividad psicomotora, convulsiones, hiperreflexia, contracciones musculares involuntarias, alteración sensorial, formicación
	Se desconoce*	Síndrome de serotonina Cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipertensión, Rubefacción
	Raras	Hipotensión

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Se desconoce*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal)
Desórdenes gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
	Poco frecuentes	Distensión abdominal, gastritis, malestar epigástrico, hipersecreción salival
	Raras	Estomatitis aftosa, eructos, glositis, irregularidades en el movimiento intestinal, queilitis, colitis, hematoquecia
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Poco frecuentes	Malestar en el pecho, malestar general, dolor torácico no cardíaco
Trastornos hepatobiliares	Raras	Función hepática anormal

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Investigaciones	Poco frecuentes	Aumento de peso, QT del electrocardiograma prolongado, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de lipoproteínas de baja densidad, aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, creatina en sangre, aumento de fosfoquinasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa en sangre
	Raras	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la enzima hepática, aumento de las transaminasas
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Urgencia miccional, nocturia
	Raras	Olor a orina anormal
Sistema reproductivo y trastornos de los senos	Poco frecuentes	Menstruación retrasada, polimenorrea, sensibilidad en los senos
<i>Trastornos endocrinos</i>	Se desconoce*	Hiperprolactinemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Poco frecuentes	Bostezos
	Raras	Congestión del tracto respiratorio, garganta seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluyendo prurito generalizado. Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Raras	Dermatitis alérgica, psoriasis, erupción eritematosa, irritación de la piel

	Se desconoce*	Angioedema, Urticaria, , Erupción cutánea
--	---------------	--

* En base a los casos post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

Las náuseas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que en hombres.

Pacientes de edad avanzada

Para dosis de vortioxetina ≥ 10 mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes ≥ 65 años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente).

Disfunción sexual

En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX. Dosis de 5 a 15 mg no mostraron diferencia respecto a placebo. De todas formas, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento en disfunción sexual (TESD).

Efecto de clase

Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron medicamentos de la clase farmacológica antidepresivos (ISRS o ATC). El mecanismo detrás de este riesgo es desconocido, y se desconoce si el riesgo también es relevante para vortioxetina.

Población pediátrica

Se trató con vortioxetina a un total de 308 adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por incidencias mayores notificadas en adolescentes que en adultos de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal e ideación suicida.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para usuario, versión: Octubre de 2021 y la información para prescribir, versión: Octubre de 2021

3.1.9.4 SERTRALINA TABLETAS RECUBIERTAS POR 50 MG SERTRALINA TABLETAS RECUBIERTAS X 100 MG

Expediente : 19932573 / 19932578
Radicado : 20211247247 / 20211247242
Fecha : 22/11/2021
Interesado : GENFAR S.A

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene sertralina clorhidrato 56,0 mg (equivalente a sertralina base) 50mg
- Cada tableta recubierta contiene sertralina clorhidrato 100%: 112,0 mg equivalente a sertralina base 100mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones (aprobadas) para el expediente 19932573:

Antidepresivo, tratamiento farmacológico de pánico, coadyuvante en el manejo del trastorno por stress postraumático. Uso en pediatría en el manejo del trastorno obsesivo compulsivo.

Indicaciones (aprobadas) para el expediente 19932578:

Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años. tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años. tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años). tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept). tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Contraindicaciones (aprobadas) para el expediente 19932573:

Hipersensibilidad a la sertralina, embarazo y lactancia, contraindicado en niños menores de 6 años, pacientes con arritmias cardiacas, infarto reciente e hipertension arterial. Uso concomitante en pacientes a los que se les esté administrando inhibidos de la monoamino oxidasa (imao's). Administrar con precaucion a pacientes con desordenes convulsivos e insuficiencia hepatica y renal.

Contraindicaciones (aprobadas) para el expediente 19932578:

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina. Embarazo y lactancia, menores de 6 años, pacientes con arritmia cardíaca, infarto reciente e hipertensión arterial. Menores de 18 años para la indicación en depresión mayor. Menores de 6 años para el tratamiento trastorno obsesivo compulsivo. El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa (imao's) está contraindicado. El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado. Riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años. Pacientes con desórdenes convulsivos e insuficiencia hepática y renal. Uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CO_SERTRALINE HYDROCHLORIDE_TAB_50MG-100MG_PI_L. Fecha de revisión 3 de noviembre del 2021 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Sertralina debe administrarse por vía oral una vez al día, por la mañana o por la noche. Los comprimidos de sertralina pueden administrarse con o sin alimentos.

Posología

Inicio del tratamiento

Depresión y TOC

El tratamiento con sertralina debe iniciarse con una dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT y Trastorno de ansiedad social

El tratamiento debe comenzar con 25 mg/día. Tras una semana, se ha de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosis reduce la frecuencia de efectos adversos, característicos del trastorno de pánico, que aparecen al inicio del tratamiento.

Ajuste de dosis

Depresión, TOC, Trastorno de pánico, Trastorno de ansiedad social y TEPT

Los pacientes que no respondan a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse del incremento de la dosis. Los cambios de dosis se deberán realizar en rangos de 50 mg, a intervalos de al menos una semana y hasta un máximo de 200 mg/día. Dado que la semivida de eliminación de sertralina es de 24 horas, los cambios de dosis no deberán hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

La aparición del efecto terapéutico puede observarse en 7 días. Sin embargo, normalmente se necesitan periodos más largos para obtener una respuesta terapéutica, especialmente en TOC.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mantenimiento

Durante el tratamiento a largo plazo, la dosis debe ajustarse al nivel mínimo eficaz, con ajustes posteriores dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los

episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Trastorno de pánico y TOC

En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo

De 13 – 17 años: El tratamiento debe iniciarse con 50 mg una vez al día.

De 6-12 años: El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día. En este caso, se recomienda usar otra formulación que permita una dosificación adecuada. La dosis se puede incrementar a 50 mg una vez al día, tras una semana.

En caso de no obtener la respuesta deseada, las siguientes dosis pueden incrementarse en intervalos de 50 mg a lo largo de un periodo de varias semanas. La dosis máxima es de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50 mg. Los cambios de dosis no deben hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

No se ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos para el trastorno de depresión mayor. No hay datos disponibles en niños menores de 6 años (ver también sección 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se ha de establecer la dosis con cuidado, ya que pueden presentar un mayor riesgo de hiponatremia.

Uso en insuficiencia hepática

La utilización de sertralina en pacientes con trastornos hepáticos debe realizarse con precaución. Se debe utilizar una dosis menor o disminuir la frecuencia de dosis en pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con insuficiencia hepática. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles.

Uso en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

Forma de administración

Sertralina se debe administrar una vez al día, bien por la mañana o por la noche. Los comprimidos de sertralina se pueden administrar con o sin alimentos.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, con síntomas tales como agitación, temblor e hipertermia.
- No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible.
- El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante con pimozida (ver sección 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Existe una asociación entre el uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico.

Se han notificado casos de desarrollo de síndromes potencialmente amenazantes para la vida como el Síndrome Serotoninérgico (SS) o el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) durante el tratamiento con ISRSs, incluyendo la sertralina. El riesgo de SS o SNM con

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ISRSs se incrementa tras la administración concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, por ejemplo, azul de metileno), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos, y con medicamentos opiáceos. Se recomienda una monitorización de los pacientes por si aparecieran signos o síntomas de SS o SNM (ver sección 4.3 - Contraindicaciones).

Cambio de tratamiento de otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina

La experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-HT

La administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-HT o el medicamento a base de plantas, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Se han notificado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. El efecto sobre la prolongación del QTc se confirmó en un estudio específico para evaluar el QTc en voluntarios sanos, con una relación de exposición-respuesta positiva estadísticamente significativa. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales para la prolongación del QTc como, por ejemplo, cardiopatía, hipopotasemia o hipomagnesemia, antecedentes familiares de prolongación del QTc, bradicardia y el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver secciones 4.5 y 5.1).

Activación de hipomanía o manía

Se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia

Los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones

Sertralina debe usarse con precaución en pacientes con desórdenes convulsivos. Pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico

Existe riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años.

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Disfunción sexual

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Población pediátrica

Sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post- comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/Hemorragia

Se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Los ISRS / IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con ISRS, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Hiponatremia

Puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con ISRS o IRSN, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con ISRS e ISRN.

También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver Uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que, al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver sección 4.2).

Acatisia/ inquietud psicomotora

El uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. El uso de sertralina en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (AUC₀₋₂₄ o C_{max}) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada

Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos son similares al de los pacientes más jóvenes.

Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso (ver Hiponatremia en la sección 4.4).

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de TEC y sertralina.

Zumo de pomelo

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Interferencia con pruebas de detección de orina

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Información sobre excipientes

Sertralina comprimidos recubiertos con película contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Nuevas Reacciones Adversas

Las náuseas son la reacción adversa más frecuente.

En el tratamiento del trastorno de ansiedad social, la disfunción sexual (insuficiencia eyaculatoria) en hombres ocurre en un 14% con sertralina. Estas reacciones adversas son dosis-dependientes y a menudo son de naturaleza transitoria al continuar el tratamiento.

El perfil de reacciones adversas observado de forma más frecuente en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social, es similar al observado en pacientes con depresión.

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas durante la experiencia post- comercialización (frecuencia no conocida) y en los ensayos clínicos controlados con placebo (que incluyeron un total de 2.542 pacientes tratados con sertralina y 2.145 que recibieron placebo) en depresión, TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social.

Algunas reacciones adversas listadas en la Tabla 1, pueden disminuir en intensidad y frecuencia al continuar el tratamiento, y generalmente no conducen al abandono del tratamiento.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$); raras ($>1/10000$, $<1/1000$); muy raras ($<1/10000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.)

Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones				
	Faringitis	Infección del tracto respiratorio superior, rinitis	Diverticulitis, gastroenteritis, otitis media	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				
			Neoplasias	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
			Linfadenopatía	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	Alergia
Trastornos endocrinos				
		Hipotiroidismo		Hiperprolactinemia, secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
	Apetito disminuido, apetito aumentado*		Diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipoglucemia	Hiponatremia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio (19%)	Depresión*, despersonalización, pesadillas, ansiedad*, agitación*, nerviosismo, libido disminuida*, bruxismo.	Alucinaciones*, agresión*, estado de ánimo eufórico*, apatía, pensamiento anormal	Trastornos de conversión, dependencia de fármacos, trastorno psicótico*, paranoia, ideación/comportamiento suicida**, sonambulismo, eyaculación precoz	Paroniria
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo (11%), somnolencia (13%), cefalea (21%)*	Parestesia*, temblor, hipertonía, disgeusia, alteración de la atención	Convulsión*, contracciones musculares involuntarias*, coordinación anormal, hipercinesia, amnesia, hipoestesia*, trastorno del habla, mareo postural, síncope, migraña*	Coma*, coreoatetosis, discinesia, hiperestesia, alteración sensitiva	Trastornos de movimientos (incluidos síntomas extrapiramidales tales como hipercinesia, hipertonía, distonía, rechinar de dientes o anomalías en la marcha.) También se notificaron signos y síntomas asociados al Síndrome Serotoninérgico o Síndrome neuroléptico Maligno: en algunos casos asociados al uso concomi-

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
 (60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





				tante de medicamentos serotoninérgicos, incluyendo agitación, confusión, diaforesis, diarrea, fiebre, hipertensión, rigidez y taquicardia. Acatisia e inquietud psicomotora, espasmo vascular cerebral (incluyendo el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y el síndrome de Call-Fleming)
Trastornos oculares				
	Alteraciones visuales	Midriasis*	Glaucoma, trastorno lagrimal, escotoma, diplopía, fotofobia, hifema	Visión anormal, pupilas desiguales, maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto				
	Acúfenos*	Dolor de oídos		
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones*	Taquicardia	Infarto de miocardio, bradicardia, trastorno cardíaco	Prolongación del QTc Torsade de Pointes
Trastornos vasculares				
	Sofoco*	Hipertensión*, rubefacción	Isquemia periférica, hematuria	Sangrado anormal (tal como hemorragia gastrointestinal)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Bostezos*	Broncoespasmo*, disnea, epistaxis	Laringoespasmo, hiperventilación, hipoventilación, estridor, disfonía, hipo	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea (18%), náuseas (24%), boca seca (14%)	Dolor abdominal*, vómitos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia	Esofagitis, disfagia, hemorroides, hipersecreción salival, trastorno de la lengua, eructos	Melenas, hematoquecia, estomatitis, ulceración de la lengua, trastornos dentales, glositis, ulceración de la boca	Pancreatitis, colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares				
			Función hepática anormal	Reacciones hepáticas graves (incluyendo hepatitis, ictericia e insuficiencia hepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Erupción*, hiperhidrosis	Edema periorbital*, edema facial, púrpura, alopecia*	Dermatitis, dermatitis bullosa, erupción folicular, textura	Casos raros de reacciones adversas cutáneas graves: por

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		sudor frío, piel seca, urticaria*, prurito.	anormal del pelo, olor anormal de la piel	ejemplo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica. Angioedema, fotosensibilidad, reacción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia, mialgia	Artrosis, pérdida de fuerza muscular, dolor de espalda, sacudidas musculares	Alteración ósea	Calambres musculares
Trastornos renales y urinarios				
		Nicturia, retención urinaria*, poliuria, polaquiuria, trastorno de la micción, incontinencia urinaria*	Oliguria, micción entrecortada	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Insuficiencia eyaculatoria (14%)	Disfunción eréctil	Hemorragia vaginal, disfunción sexual, disfunción sexual femenina, irregularidades en la menstruación	Menorragia, vulvovaginitis atrófica, balanopostitis, secreción vaginal, priapismo*, galactorrea	Ginecomastia Hemorragia post-parto
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga (10%)*	Dolor torácico*, malestar general	Edema periférico, escalofríos, pirexia*, astenia*, sed	Hernia, tolerancia disminuida a medicamentos, alteración de la marcha	
Exploraciones complementarias				
		Alaninaamino-transferasa aumentada*, aspartato aminotransferasa aumentada*, peso disminuido, peso aumentado*	Semen anormal, aumento del colesterol en sangre	Resultados anormales de las pruebas de laboratorio, función plaquetaria alterada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos				
			Lesión	
Procedimientos médicos y quirúrgicos				
			Procedimiento de vasodilatación	
<p>Si la reacción adversa está presente en depresión, TOC, trastorno de angustia (pánico), TEPT y trastorno de ansiedad social, el término se reclasifica por el término descrito en los estudios en depresión.</p> <p>† Se notificó un caso de neoplasia en un paciente tratado con sertralina comparado con ningún caso en el brazo placebo.</p> <p>* estas reacciones adversas también han ocurrido durante la experiencia post-comercialización</p> <p>** Se han notificado casos de ideación y comportamientos suicidas durante el tratamiento con sertralina</p>				

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o poco tiempo después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4)

*** Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con sertralina o en etapas tempranas después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5).

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada.

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento con sertralina, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población anciana

Los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, los cuales pueden presentar un mayor riesgo ante este acontecimiento adverso (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En los más de 600 pacientes pediátricos tratados con sertralina, El perfil global de reacciones adversas es por lo general muy similar al observado en adultos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados (n=281 pacientes tratados con sertralina):

Muy frecuentes 1/10): Cefalea (22%), insomnio (21%), diarrea (11%), y náuseas (15%).

Frecuentes 1/100) a < 1/10): Dolor torácico, manía, pirexia, vómitos, anorexia, labilidad afectiva, agresión, agitación, nerviosismo, alteración de la atención, mareos, hipercinesia, migraña, somnolencia, temblor, deterioro visual, boca seca, dispepsia, pesadillas, fatiga, incontinencia urinaria, erupción, acné, epistaxis, flatulencia.

Poco Frecuentes 1/1.000) a < 1/100): prolongación del intervalo QT del ECG, intento de suicidio, convulsiones, trastornos extrapiramidales, parestesia, depresión, alucinaciones, púrpura, hiperventilación, anemia, función hepática anormal, alanina aminotransferasa elevada, cistitis, herpes simple, otitis externa, dolor de oídos, dolor ocular, midriasis, malestar general, hematuria, erupción pustular, rinitis, lesión, peso disminuido, sacudidas musculares, sueños anormales, apatía, albuminuria, polaquiuria, poliuria, dolor de mama,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



trastorno menstrual, alopecia, dermatitis, trastorno de la piel, olor anormal de la piel, urticaria, bruxismo, sofocos.

Frecuencia no conocida: enuresis

Efecto de clase

Estudios epidemiológicos, principalmente llevados a cabo en pacientes de 50 o más años de edad, muestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en aquellos pacientes que estaban siendo tratados con ISRSs y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo que lleva a este riesgo es desconocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Medicamentos contraindicados

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)
IMAOs irreversibles (ej. selegilina)

Sertralina no se puede utilizar en combinación con IMAOs irreversibles tales como la selegilina. No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible. El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible.

Inhibidor reversible selectivo de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no debe administrarse sertralina en combinación con un IMAO reversible y selectivo, como la moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO, puede establecerse un periodo de retirada más corto, inferior a 14 días, antes de comenzar el tratamiento con sertralina. Se recomienda que el tratamiento con sertralina se suspenda al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

IMAO reversible no selectivo (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo débil y no se debe utilizar en pacientes que estén siendo tratados con sertralina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de reacciones adversas graves en pacientes en los que el tratamiento con un IMAO (por ejemplo, azul de metileno) se había suspendido recientemente y habían comenzado el tratamiento con sertralina, o en aquellos en los que se acababa de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos, e hipertermia con características semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Pimozida

En un estudio de dosis única con una dosis baja de pimozida (2 mg), se ha observado un aumento de los niveles de pimozida de aproximadamente un 35%. Este incremento en los niveles no se ha asociado a ningún cambio en el electrocardiograma (ECG). Puesto que se desconoce el mecanismo de esta interacción, y dado el estrecho margen terapéutico de la pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida (ver sección 4.3).

No se recomienda la coadministración con sertralina

Depresores del SNC y alcohol

La coadministración de 200 mg de sertralina al día no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre las funciones cognitivas y psicomotoras en sujetos sanos. Sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Otros medicamentos serotoninérgicos Ver sección 4.4. Se recomienda tener precaución con el uso de fentanilo (utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico), otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), y con otros medicamentos opiáceos.

Precauciones especiales

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del QTc y/o de arritmias ventriculares (p.ej. TdP) puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (p.ej. algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Litio

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, la administración conjunta de sertralina y litio no altera significativamente la farmacocinética del litio, pero da como resultado un incremento de los temblores en relación con placebo, indicando una posible interacción farmacodinámica. Se recomienda monitorizar adecuadamente a los pacientes cuando se administre sertralina junto con litio.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fenitoína

Un ensayo clínico controlado con placebo realizado en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina, no produce inhibición clínicamente significativa en el metabolismo de fenitoína. No obstante, puesto que se han revelado casos de una elevada exposición a fenitoína en pacientes en tratamiento con sertralina, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína tras el inicio del tratamiento con sertralina así como realizar los ajustes apropiados de la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de sertralina. No se puede excluir que otros inductores del CYP3A4, como, por ejemplo, fenobarbital, carbamazepina, Hierba de San Juan, rifampicina, puedan ocasionar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Triptanes

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros en los que se describían pacientes con debilidad, hiperreflexia, descoordinación, confusión, ansiedad y agitación tras la administración de sertralina y sumatriptán. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden presentarse también con otros medicamentos de la misma clase (triptanes). Si el tratamiento concomitante de sertralina y triptanes está clínicamente justificado, se recomienda hacer un apropiado seguimiento del paciente (ver sección 4.4).

Warfarina

La administración conjunta de 200 mg de sertralina al día con warfarina produjo un pequeño incremento, aunque estadísticamente significativo, del tiempo de protrombina, que puede, en algunos casos raros, alterar el valor de INR.

Por consiguiente, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con sertralina.

Otras interacciones con medicamentos, digoxina, atenolol, cimetidina

La administración conjunta con cimetidina provocó una disminución sustancial del aclaramiento de sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. Sertralina no tiene ningún efecto sobre la acción beta-bloqueante del atenolol. No se ha observado interacción de sertralina, a dosis de 200 mg al día, con digoxina.

Medicamentos que afectan a la función plaquetaria

El riesgo de hemorragias puede verse aumentado cuando se administran de forma concomitante con ISRS, entre los que se incluye sertralina, medicamentos que actúan sobre la función plaquetaria (por ejemplo, AINES, ácido acetilsalicílico y ticlopidina) u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

Bloqueantes neuromusculares

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa dando lugar a una prolongación de la acción bloqueante neuromuscular de mivacurio o de otros agentes bloqueantes neuromusculares.

Medicamentos metabolizados por el Citocromo P450 Sertralina puede actuar como un inhibidor leve- moderado del CYP 2D6. El tratamiento crónico con 50 mg de sertralina al día mostró una elevación moderada (23%-37% de media) de los niveles plasmáticos de la desipramina en el estado estacionario (un marcador de la actividad enzimática del soenzima CYP 2D6). Especialmente a dosis altas de sertralina, se pueden presentar interacciones clínicas relevantes con otros sustratos del CYP 2D6 con un estrecho margen terapéutico como los antiarrítmicos tipo 1C, tales como la propafenona y flecainida, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos típicos.

Sertralina no actúa como inhibidor del CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, y CYP 1A2 de manera clínicamente significativa. Este hecho se ha confirmado en estudios de interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4 (cortisol endógeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), el sustrato del CYP2C19, diazepam, y los sustratos del CYP2C9 como la tolbutamida, glibenclamida y fenitoína.

Estudios in vitro indican que sertralina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir el CYP 1A2.

De acuerdo al estudio de interacción con zumo de pomelo, no se puede excluir que la administración concomitante de sertralina e inhibidores potentes del CYP3A4, como por ejemplo, inhibidores de la proteasa, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y nefazodona, dé lugar incluso a incrementos superiores en la exposición de sertralina. Esto también concierne a inhibidores moderados del CYP3A4, como, por ejemplo, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo y diltiazem. La ingesta de inhibidores potentes del CYP3A4 se debe evitar durante el tratamiento con sertralina.

En las personas que son metabolizadores lentos de CYP2C19, los niveles plasmáticos de sertralina se aumentan aproximadamente en un 50% en comparación con aquellos que son metabolizadores rápidos (ver sección 5.2). No se puede excluir la interacción con inhibidores potentes del CYP2C19, como, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetina, fluvoxamina.

Sertralina concentrado oral y disulfiram

La formulación del concentrado oral contiene una pequeña cantidad de alcohol. Mientras persistan los niveles de disulfiram, o la actividad de la acetaldéhidó deshidrogenasa esté reducida, la ingestión de etanol producirá una reacción adversa. Normalmente este efecto suele durar aproximadamente una semana cuando se administran dosis estándar, sin embargo, dependiendo de la función hepática, este efecto podría mantenerse hasta dos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semanas después de la última dosis de disulfiram. Por tanto, sertralina concentrado para solución oral no debe utilizarse en combinación con disulfiram o en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con disulfiram (ver secciones 4.3 y 4.4).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Sertralina debe administrarse por vía oral una vez al día, por la mañana o por la noche. Los comprimidos de sertralina pueden administrarse con o sin alimentos.

Posología

Inicio del tratamiento

Depresión y TOC

El tratamiento con sertralina debe iniciarse con una dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT y Trastorno de ansiedad social

El tratamiento debe comenzar con 25 mg/día. Tras una semana, se ha de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosis reduce la frecuencia de efectos adversos, característicos del trastorno de pánico, que aparecen al inicio del tratamiento.

Ajuste de dosis

Depresión, TOC, Trastorno de pánico, Trastorno de ansiedad social y TEPT

Los pacientes que no respondan a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse del incremento de la dosis. Los cambios de dosis se deberán realizar en rangos de 50 mg, a intervalos de al menos una semana y hasta un máximo de 200 mg/día. Dado que la semivida de eliminación de sertralina es de 24 horas, los cambios de dosis no deberán hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La aparición del efecto terapéutico puede observarse en 7 días. Sin embargo, normalmente se necesitan periodos más largos para obtener una respuesta terapéutica, especialmente en TOC.

Mantenimiento

Durante el tratamiento a largo plazo, la dosis debe ajustarse al nivel mínimo eficaz, con ajustes posteriores dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los

episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Trastorno de pánico y TOC

En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Pacientes pediátricos

Niños y adolescentes con trastorno obsesivo compulsivo

De 13 – 17 años: El tratamiento debe iniciarse con 50 mg una vez al día.

De 6-12 años: El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día. En este caso, se recomienda usar otra formulación que permita una dosificación adecuada. La dosis se puede incrementar a 50 mg una vez al día, tras una semana.

En caso de no obtener la respuesta deseada, las siguientes dosis pueden incrementarse en intervalos de 50 mg a lo largo de un periodo de varias semanas. La dosis máxima es de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis por encima de 50 mg. Los cambios de dosis no deben hacerse en intervalos de menos de 1 semana.

No se ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos para el trastorno de depresión mayor. No hay datos disponibles en niños menores de 6 años (ver también sección 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes de edad avanzada, se ha de establecer la dosis con cuidado, ya que pueden presentar un mayor riesgo de hiponatremia.

Uso en insuficiencia hepática

La utilización de sertralina en pacientes con trastornos hepáticos debe realizarse con precaución. Se debe utilizar una dosis menor o disminuir la frecuencia de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles.

Uso en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

Forma de administración

Sertralina se debe administrar una vez al día, bien por la mañana o por la noche. Los comprimidos de sertralina se pueden administrar con o sin alimentos.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, con síntomas tales como agitación, temblor e hipertermia.**
- **No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible.**
- **El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver sección 4.5).**
- **Está contraindicada la administración concomitante con pimozida (ver sección 4.5).**

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Existe una asociación entre el uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico.

Se han notificado casos de desarrollo de síndromes potencialmente amenazantes para la vida como el Síndrome Serotoninérgico (SS) o el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) durante el tratamiento con ISRSs, incluyendo la sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa tras la administración concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, por ejemplo, azul de metileno), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos, y con medicamentos opiáceos. Se recomienda una monitorización de los pacientes por si aparecieran signos o síntomas de SS o SNM (ver sección 4.3 - Contraindicaciones).

Cambio de tratamiento de otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina

La experiencia clínica controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-HT

La administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-HT o el medicamento a base de plantas, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP)

Se han notificado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. El efecto sobre la prolongación del QTc se confirmó en un estudio específico para evaluar el QTc en voluntarios sanos, con una relación de exposición-respuesta positiva estadísticamente significativa. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales para la prolongación del QTc como, por ejemplo, cardiopatía, hipopotasemia o hipomagnesemia, antecedentes familiares

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de prolongación del QTc, bradicardia y el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (ver secciones 4.5 y 5.1).

Activación de hipomanía o manía

Se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia

Los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones

Sertralina debe usarse con precaución en pacientes con desórdenes convulsivos. Pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico

Existe riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años.

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación.

Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Disfunción sexual

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Población pediátrica

Sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/Hemorragia

Se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con ISRS, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Los ISRS / IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con ISRS, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

Hiponatremia

Puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con ISRS o ISRN, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con ISRS e ISRN.

También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver Uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto, se aconseja que, al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver sección 4.2).

Acatisia/ inquietud psicomotora

El uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática

Sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. El uso de sertralina en pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución. Si sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (AUC₀₋₂₄ o C_{max}) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada

Más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos son similares al de los pacientes más jóvenes.

Sin embargo, los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso (ver Hiponatremia en la sección 4.4).

Diabetes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No existen estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de TEC y sertralina.

Zumo de pomelo

No se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Interferencia con pruebas de detección de orina

Se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiazepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Información sobre excipientes

Sertralina comprimidos recubiertos con película contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Nuevas Reacciones Adversas

Las náuseas son la reacción adversa más frecuente.

En el tratamiento del trastorno de ansiedad social, la disfunción sexual (insuficiencia eyaculatoria) en hombres ocurre en un 14% con sertralina. Estas reacciones adversas son dosis-dependientes y a menudo son de naturaleza transitoria al continuar el tratamiento.

El perfil de reacciones adversas observado de forma más frecuente en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social, es similar al observado en pacientes con depresión.

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas durante la experiencia post- comercialización (frecuencia no conocida) y en los ensayos clínicos controlados con placebo (que incluyeron un total de 2.542 pacientes tratados con sertralina y 2.145 que recibieron placebo) en depresión, TOC, trastorno de angustia, TEPT y trastorno de ansiedad social.

Algunas reacciones adversas listadas en la Tabla 1, pueden disminuir en intensidad y frecuencia al continuar el tratamiento, y generalmente no conducen al abandono del tratamiento.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$); raras ($>1/10000$, $<1/1000$); muy raras ($<1/10000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.)

Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones				
	Faringitis	Infección del tracto respiratorio superior, rinitis	Diverticulitis, gastroenteritis, otitis media	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				
			Neoplasias†	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
			Linfadenopatía	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad	Reacción anafilactoide	Alergia
Trastornos endocrinos				
		Hipotiroidismo		Hiperprolactinemia, secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
	Apetito disminuido, apetito aumentado*		Diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipoglucemia	Hiponatremia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio (19%)	Depresión*, despersonalización, pesadillas, ansiedad*, agitación*, nerviosismo, libido disminuida*, bruxismo.	Alucinaciones*, agresión*, estado de ánimo eufórico*, apatía, pensamiento anormal	Trastornos de conversión, dependencia de fármacos, trastorno psicótico*, paranoia, ideación/comportamiento suicida**, sonambulismo, eyaculación precoz	Paroniria
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo (11%), somnolencia (13%), cefalea (21%)*	Parestesia*, temblor, hipertonía, disgeusia, alteración de la atención	Convulsión*, contracciones musculares involuntarias*, coordinación anormal, hipercinesia, amnesia, hipoestesia*, trastorno del habla, mareo postural, síncope, migraña*	Coma*, coreoatetosis, discinesia, hiperestesia, alteración sensitiva	Trastornos de movimientos (incluidos síntomas extrapiramidales tales como hipercinesia, hipertonía, distonía, rechinar de dientes o anomalías en la marcha.) También se notificaron signos y síntomas asociados al Síndrome Serotoninérgico o Síndrome neuroléptico Maligno: en algunos casos asociados al uso concomi-

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



				tante de medicamentos serotoninérgicos, incluyendo agitación, confusión, diaforesis, diarrea, fiebre, hipertensión, rigidez y taquicardia. Acatisia e inquietud psicomotora, espasmo vascular cerebral (incluyendo el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y el síndrome de Call-Fleming)
Trastornos oculares				
	Alteraciones visuales	Midriasis*	Glaucoma, trastorno lagrimal, escotoma, diplopía, fotofobia, hifema	Visión anormal, pupilas desiguales, maculopatía
Trastornos del oído y del laberinto				
	Acúfenos*	Dolor de oídos		
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones*	Taquicardia	Infarto de miocardio, bradicardia, trastorno cardíaco	Prolongación del QTc Torsade de Pointes
Trastornos vasculares				
	Sofoco*	Hipertensión*, rubefacción	Isquemia periférica, hematuria	Sangrado anormal (tal como hemorragia gastrointestinal)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Bostezos*	Broncoespasmo*, disnea, epistaxis	Laringoespasmo, hiperventilación, hipoventilación, estridor, disfonía, hipo	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea (18%), náuseas (24%), boca seca (14%)	Dolor abdominal*, vómitos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia	Esofagitis, disfagia, hemorroides, hipersecreción salival, trastorno de la lengua, eructos	Melenas, hematoquecia, estomatitis, ulceración de la lengua, trastornos dentales, glositis, ulceración de la boca	Pancreatitis, colitis microscópica
Trastornos hepatobiliares				
			Función hepática anormal	Reacciones hepáticas graves (incluyendo hepatitis, ictericia e insuficiencia hepática)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Erupción*, hiperhidrosis	Edema periorbital*, edema facial, púrpura, alopecia*	Dermatitis, dermatitis bullosa, erupción folicular, textura	Casos raros de reacciones adversas cutáneas graves: por

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		sudor frío, piel seca, urticaria*, prurito.	anormal del pelo, olor anormal de la piel	ejemplo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica. Angioedema, fotosensibilidad, reacción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia, mialgia	Artrosis, pérdida de fuerza muscular, dolor de espalda, sacudidas musculares	Alteración ósea	Calambres musculares
Trastornos renales y urinarios				
		Nicturia, retención urinaria*, poliuria, polaquiuria, trastorno de la micción, incontinencia urinaria*	Oliguria, micción entrecortada	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Insuficiencia eyaculatoria (14%)	Disfunción eréctil	Hemorragia vaginal, disfunción sexual, disfunción sexual femenina, irregularidades en la menstruación	Menorragia, vulvovaginitis atrófica, balanopostitis, secreción vaginal, priapismo*, galactorrea	Ginecomastia Hemorragia post-parto
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga (10%)*	Dolor torácico*, malestar general	Edema periférico, escalofríos, pirexia*, astenia*, sed	Hernia, tolerancia disminuida a medicamentos, alteración de la marcha	
Exploraciones complementarias				
		Alaninaamino-transferasa aumentada*, aspartato aminotransferasa aumentada*, peso disminuido, peso aumentado*	Semen anormal, aumento del colesterol en sangre	Resultados anormales de las pruebas de laboratorio, función plaquetaria alterada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos				
			Lesión	
Procedimientos médicos y quirúrgicos				
			Procedimiento de vasodilatación	
<p>Si la reacción adversa está presente en depresión, TOC, trastorno de angustia (pánico), TEPT y trastorno de ansiedad social, el término se reclasifica por el término descrito en los estudios en depresión.</p> <p>† Se notificó un caso de neoplasia en un paciente tratado con sertralina comparado con ningún caso en el brazo placebo.</p> <p>* estas reacciones adversas también han ocurrido durante la experiencia post-comercialización</p> <p>** Se han notificado casos de ideación y comportamientos suicidas durante el tratamiento con sertralina</p>				

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o poco tiempo después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4)

*** Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con sertralina o en etapas tempranas después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5).

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina

La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada.

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento con sertralina, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población anciana

Los ISRS o ISRN, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes ancianos, los cuales pueden presentar un mayor riesgo ante este acontecimiento adverso (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En los más de 600 pacientes pediátricos tratados con sertralina, El perfil global de reacciones adversas es por lo general muy similar al observado en adultos. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados (n=281 pacientes tratados con sertralina):

Muy frecuentes 1/10): Cefalea (22%), insomnio (21%), diarrea (11%), y náuseas (15%).

Frecuentes 1/100) a < 1/10): Dolor torácico, manía, pirexia, vómitos, anorexia, labilidad afectiva, agresión, agitación, nerviosismo, alteración de la atención, mareos, hipercinesia, migraña, somnolencia, temblor, deterioro visual, boca seca, dispepsia, pesadillas, fatiga, incontinencia urinaria, erupción, acné, epistaxis, flatulencia.

Poco Frecuentes 1/1.000) a < 1/100): prolongación del intervalo QT del ECG, intento de suicidio, convulsiones, trastornos extrapiramidales, parestesia, depresión, alucinaciones, púrpura, hiperventilación, anemia, función hepática anormal, alanina aminotransferasa elevada, cistitis, herpes simple, otitis externa, dolor de oídos, dolor ocular, midriasis, malestar general, hematuria, erupción pustular, rinitis, lesión, peso disminuido, sacudidas musculares, sueños anormales, apatía, albuminuria,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



polaquiuria, poliuria, dolor de mama, trastorno menstrual, alopecia, dermatitis, trastorno de la piel, olor anormal de la piel, urticaria, bruxismo, sofocos.

Frecuencia no conocida: enuresis

Efecto de clase

Estudios epidemiológicos, principalmente llevados a cabo en pacientes de 50 o más años de edad, muestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en aquellos pacientes que estaban siendo tratados con ISRSs y antidepresivos tricíclicos. El mecanismo que lleva a este riesgo es desconocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Medicamentos contraindicados

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

IMAOs irreversibles (ej. selegilina)

Sertralina no se puede utilizar en combinación con IMAOs irreversibles tales como la selegilina. No debe iniciarse el tratamiento con sertralina hasta al menos 14 días después de haber suspendido el tratamiento con un IMAO irreversible. El tratamiento con sertralina se debe suspender al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible.

Inhibidor reversible selectivo de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no debe administrarse sertralina en combinación con un IMAO reversible y selectivo, como la moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO, puede establecerse un periodo de retirada más corto, inferior a 14 días, antes de comenzar el tratamiento con sertralina. Se recomienda que el tratamiento con sertralina se suspenda al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

IMAO reversible no selectivo (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectivo débil y no se debe utilizar en pacientes que estén siendo tratados con sertralina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de reacciones adversas graves en pacientes en los que el tratamiento con un IMAO (por ejemplo, azul de metileno) se había suspendido recientemente y habían comenzado el tratamiento con sertralina, o en aquellos en los que se acababa de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubefacción, mareos, e hipertermia con características semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Pimozida

En un estudio de dosis única con una dosis baja de pimozida (2 mg), se ha observado un aumento de los niveles de pimozida de aproximadamente un 35%. Este incremento en los niveles no se ha asociado a ningún cambio en el electrocardiograma (ECG). Puesto que se desconoce el mecanismo de esta interacción, y dado el estrecho margen terapéutico de la pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida (ver sección 4.3).

No se recomienda la coadministración con sertralina

Depresores del SNC y alcohol

La coadministración de 200 mg de sertralina al día no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre las funciones cognitiva y psicomotora en sujetos sanos. Sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Otros medicamentos serotoninérgicos Ver sección 4.4. Se recomienda tener precaución con el uso de fentanilo (utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico), otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo otros antidepresivos serotoninérgicos, triptanes), y con otros medicamentos opiáceos.

Precauciones especiales

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del QTc y/o de arritmias ventriculares (p.ej. TdP) puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (p.ej. algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Litio

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, la administración conjunta de sertralina y litio no altera significativamente la farmacocinética del litio, pero da como resultado un incremento de los temblores en relación con placebo,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indicando una posible interacción farmacodinámica. Se recomienda monitorizar adecuadamente a los pacientes cuando se administre sertralina junto con litio.

Fenitoína

Un ensayo clínico controlado con placebo realizado en voluntarios sanos sugiere que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina, no produce inhibición clínicamente significativa en el metabolismo de fenitoína. No obstante, puesto que se han revelado casos de una elevada exposición a fenitoína en pacientes en tratamiento con sertralina, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína tras el inicio del tratamiento con sertralina así como realizar los ajustes apropiados de la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de sertralina. No se puede excluir que otros inductores del CYP3A4, como, por ejemplo, fenobarbital, carbamazepina, Hierba de San Juan, rifampicina, puedan ocasionar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Triptanes

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros en los que se describían pacientes con debilidad, hiperreflexia, descoordinación, confusión, ansiedad y agitación tras la administración de sertralina y sumatriptán. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden presentarse también con otros medicamentos de la misma clase (triptanes). Si el tratamiento concomitante de sertralina y triptanes está clínicamente justificado, se recomienda hacer un apropiado seguimiento del paciente (ver sección 4.4).

Warfarina

La administración conjunta de 200 mg de sertralina al día con warfarina produjo un pequeño incremento, aunque estadísticamente significativo, del tiempo de protrombina, que puede, en algunos casos raros, alterar el valor de INR.

Por consiguiente, se debe monitorizar cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con sertralina.

Otras interacciones con medicamentos, digoxina, atenolol, cimetidina

La administración conjunta con cimetidina provocó una disminución sustancial del aclaramiento de sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. Sertralina no tiene ningún efecto sobre la acción beta-bloqueante del atenolol. No se ha observado interacción de sertralina, a dosis de 200 mg al día, con digoxina.

Medicamentos que afectan a la función plaquetaria

El riesgo de hemorragias puede verse aumentado cuando se administran de forma concomitante con ISRS, entre los que se incluye sertralina, medicamentos que actúan sobre la función plaquetaria (por ejemplo, AINES, ácido acetilsalicílico y

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ticlopidina) u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

Bloqueantes neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa dando lugar a una prolongación de la acción bloqueante neuromuscular de mivacurio o de otros agentes bloqueantes neuromusculares.

Medicamentos metabolizados por el Citocromo P450 Sertralina puede actuar como un inhibidor leve- moderado del CYP 2D6. El tratamiento crónico con 50 mg de sertralina al día mostró una elevación moderada (23%-37% de media) de los niveles plasmáticos de la desipramina en el estado estacionario (un marcador de la actividad enzimática del soenzima CYP 2D6). Especialmente a dosis altas de sertralina, se pueden presentar interacciones clínicas relevantes con otros sustratos del CYP 2D6 con un estrecho margen terapéutico como los antiarrítmicos tipo 1C, tales como la propafenona y flecainida, los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos típicos.

Sertralina no actúa como inhibidor del CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19, y CYP 1A2 de manera clínicamente significativa. Este hecho se ha confirmado en estudios de interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4 (cortisol endógeno, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), el sustrato del CYP2C19, diazepam, y los sustratos del CYP2C9 como la tolbutamida, glibenclamida y fenitoína.

Estudios in vitro indican que sertralina tiene un potencial pequeño o nulo para inhibir el CYP 1A2.

De acuerdo al estudio de interacción con zumo de pomelo, no se puede excluir que la administración concomitante de sertralina e inhibidores potentes del CYP3A4, como por ejemplo, inhibidores de la proteasa, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y nefazodona, dé lugar incluso a incrementos superiores en la exposición de sertralina. Esto también concierne a inhibidores moderados del CYP3A4, como, por ejemplo, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo y diltiazem. La ingesta de inhibidores potentes del CYP3A4 se debe evitar durante el tratamiento con sertralina.

En las personas que son metabolizadores lentos de CYP2C19, los niveles plasmáticos de sertralina se aumentan aproximadamente en un 50% en comparación con aquellos que son metabolizadores rápidos (ver sección 5.2). No se puede excluir la interacción con inhibidores potentes del CYP2C19, como, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, fluoxetina, fluvoxamina.

Sertralina concentrado oral y disulfiram

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La formulación del concentrado oral contiene una pequeña cantidad de alcohol. Mientras persistan los niveles de disulfiram, o la actividad de la acetaldéhidó deshidrogenasa esté reducida, la ingestión de etanol producirá una reacción adversa. Normalmente este efecto suele durar aproximadamente una semana cuando se administran dosis estándar, sin embargo, dependiendo de la función hepática, este efecto podría mantenerse hasta dos semanas después de la última dosis de disulfiram. Por tanto, sertralina concentrado para solución oral no debe utilizarse en combinación con disulfiram o en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con disulfiram (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se le aclara al interesado que las indicaciones aprobadas para los productos con principio activo SERTRALINA son las conceptuadas en el Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.31.

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

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

**3.1.9.5 UPTRAVI®, en las siguientes concentraciones:
UPTRAVI® 200 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 400 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 600 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 800 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1000 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1200 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1400 MCG TABLETA RECUBIERTA
UPTRAVI® 1600 MCG TABLETA RECUBIERTA,**

Expediente : 20173530
Radicado : 20211246256
Fecha : 22/11/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (hap, grupo 1 de clasificación de la oms) en pacientes adultos que se encuentra en clase funcional ii y iii (clasificación de la oms) para demorar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por hap.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.
- cardiopatía isquémica grave o angina inestable.
- infarto de miocardio en los 6 últimos meses.
- insuficiencia cardíaca descompensada sin estricta supervisión médica.
- arritmias graves.
- acontecimientos cerebrovasculares (p. Ej., accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular) en los 3 últimos meses.
- defectos valvulares congénitos o adquiridos, con alteraciones clínicamente relevantes en la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

Uso concomitante con inhibidores potentes de cyp2c8 (p. Ej., gemfibrozilo)

Precauciones y advertencias:

Hipotensión

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

Hipertiroidismo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Enfermedad pulmonar venooclusiva

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

Inhibidores moderados de cyp2c8

La administración concomitante de selexipag con inhibidores moderados de cyp2c8 (p. Ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) puede aumentar la exposición a selexipag y a su metabolito activo principal. Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de cyp2c8 o se interrumpe.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (tfge < 30 ml/min/1.73 m²), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con uptravi® en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se debe administrar uptravi® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

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

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión EUPI Marzo 2021 allegada mediante radicado No. 20211246256
- Información para prescribir versión EUPI Marzo 2021 allegada mediante radicado No. 20211246256
- Guía para el ajuste de la dosis versión Febrero 2020 allegada mediante radicado No. 20211246256

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

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

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

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

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

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

Dosis de mantenimiento individualizada

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interrupciones y suspensiones

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

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

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

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

Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8
Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de UPTRAVI® se debe reducir a una sola se debe reducir a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Se deberá volver a la frecuencia de administración de dos veces al día de UPTRAVI®, una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

No se debe administrar selezipag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial del tratamiento debe ser de 200 microgramos una vez al día y se debe aumentar con intervalos semanales mediante incrementos de 200 microgramos administrados una vez al día hasta que se experimenten reacciones adversas que reflejen el mecanismo de acción de selezipag que

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



no sean tolerables o no se puedan tratar médicamente. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

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

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

Nuevas precauciones o advertencias

Hipotensión

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

Hipertiroidismo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Enfermedad pulmonar venooclusiva

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas), por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son cefalea, diarrea,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



náuseas y vómitos, dolor mandibular, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia y rubefacción. Estas reacciones son más frecuentes durante la fase de aumento de la dosis. La mayor parte de estas reacciones son de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

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

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selexipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) y 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Disminución de la hemoglobina	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo Disminución de la tirotrópina (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disminución de la hemoglobina

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

Pruebas de la función tiroidea

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

Aumento de la frecuencia cardíaca

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

Hipotensión

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5.8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3.8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -2.0 y -1.5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.3 y 0.0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre -1.6 y -0.1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.1 y 0.3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9.7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6.7% en el grupo de placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 1156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30.5 meses y durante un máximo de hasta 103

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

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

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

Inhibidores de CYP2C8

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

La administración conjunta de UPTRAVI® y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2.2 y 2.7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de UPTRAVI® se debe reducir a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de UPTRAVI® debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Posología y forma de administración).

Inductores de CYP2C8

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

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

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

Inhibidores e inductores de CYP3A4

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

Tratamientos específicos de la HAP

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

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

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

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

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

Midazolam

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

Anticonceptivos hormonales

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

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

Posología

Ajuste individualizado de la dosis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Dosis de mantenimiento individualizada

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

Interrupciones y suspensiones

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

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

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

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ajuste de la dosis por administración conjunta de inhibidores moderados de CYP2C8
Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de UPTRAVI® se debe reducir a una sola se debe reducir a una sola administración al día. Si el tratamiento no se tolera a una dosis determinada, se deberá considerar el tratamiento sintomático y/o una reducción de la dosis a la siguiente dosis inferior. Se deberá volver a la frecuencia de administración de dos veces al día de UPTRAVI®, una vez que se finalice la administración conjunta del inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años; por tanto, UPTRAVI® se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma de administración

Vía oral.

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

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

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

Nuevas precauciones o advertencias

Hipotensión

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

Hipertiroidismo

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

Enfermedad pulmonar venooclusiva

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se dispone de escasa experiencia clínica sobre el tratamiento con selexipag en pacientes mayores de 75 años; por lo tanto, UPTRAVI® se debe administrar con precaución en esta población de pacientes (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m²), se debe prestar especial atención durante la fase de ajuste de la dosis. No se dispone de experiencia en relación con el tratamiento con UPTRAVI® en pacientes sometidos a diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas), por lo que no se debe administrar UPTRAVI® a estos pacientes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con selexipag (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a selexipag obtenidas a partir del estudio clínico pivotal. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) y 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Disminución de la hemoglobina	
Trastornos endocrinos		Hipertiroidismo Disminución de la tirotrópina (ver sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		
Trastornos cardíacos			Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (de origen no infeccioso)	Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea* Vómitos* Náuseas*	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular* Mialgia* Artralgia* Dolor en las extremidades*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor	

* Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos farmacológicos relacionados con el ajuste de la dosis y el tratamiento de Mantenimiento.

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Disminución de la hemoglobina

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

Pruebas de la función tiroidea

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aumento de la frecuencia cardíaca

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

Hipotensión

En el estudio de fase III controlado con placebo realizado en pacientes con HAP, se notificó hipotensión en el 5.8 % de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 3.8 % en el grupo de placebo. La media de los cambios absolutos en la presión arterial sistólica en las visitas periódicas en comparación con los niveles iniciales osciló entre -2.0 y -1.5 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.3 y 0.0 mm Hg en el grupo de placebo y en la presión arterial diastólica osciló entre -1.6 y -0.1 mm Hg en el grupo de selexipag frente a entre -1.1 y 0.3 mm Hg en el grupo de placebo. Se observó una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en el 9.7% de los pacientes en el grupo de selexipag frente al 6.7% en el grupo de placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 1156 pacientes que participaron en el estudio pivotal, 709 pacientes participaron en un estudio de extensión abierta a largo plazo (330 pacientes que continuaron con selexipag del estudio GRIPHON y 379 pacientes que recibieron placebo en el GRIPHON y cambiaron a selexipag). El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con selexipag durante una mediana de duración del tratamiento de 30.5 meses y durante un máximo de hasta 103 meses mostró un perfil de seguridad que era similar al observado en el estudio clínico pivotal descrito anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre selexipag

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Inhibidores de CYP2C8

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

La administración conjunta de UPTRAVI® y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg o dosis de mantenimiento de 75 mg una vez al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, no produjo ningún efecto relevante sobre la exposición al selexipag pero aumentó la exposición al metabolito activo aproximadamente 2.2 y 2.7 veces después de la dosis de carga y la dosis de mantenimiento, respectivamente. La frecuencia de administración de UPTRAVI® se debe reducir a una vez al día cuando se administre de modo conjunto con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox, teriflunomida). La frecuencia de administración de UPTRAVI® debe volver a ser dos veces al día, una vez que se finalice la administración conjunta con un inhibidor moderado de CYP2C8 (ver sección Posología y forma de administración).

Inductores de CYP2C8

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

Inhibidores de UGT1A3 y UGT2B7

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7 (ácido valproico, probenecid y fluconazol) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo. Se requiere precaución al administrar estos medicamentos de forma

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitante con UPTRAVI®. No se puede excluir una posible interacción farmacocinética con inhibidores potentes de UGT1A3 y UGT2B7.

Inhibidores e inductores de CYP3A4

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

Tratamientos específicos de la HAP

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

Inhibidores del transportador (lopinavir/ritonavir)

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

Efecto de selexipag sobre otros medicamentos

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

Anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Midazolam

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

Anticonceptivos hormonales

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

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión EUPI Marzo 2021, la información para prescribir versión EUPI Marzo 2021 y la guía para ajuste de dosis versión Febrero 2020 allegada mediante radicado No. 20211246256.

3.1.9.6 ENTEROCAPS® 250MG CAPSULAS DURAS

Expediente: 20027556
Radicado: 20211025916 / 20211253472
Fecha: 29/11/2021
Interesado: ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS

Composición:

Cada cápsula dura contiene vancomicina clorhidrato 250,0mg equivalente a 250.000UI de vancomicina.

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de ciertos tipos de inflamación del intestino:

- enterocolitis pseudomembranosa (ej: debido a clostridium difficile) asociado a antibióticos.
 - enterocolitis estafilocócica.
- para otras infecciones, la administración de vancomicina oral no es efectiva ya que ésta no se absorbe en el tracto gastrointestinal en algún grado significativo.

Contraindicaciones

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No debe ser usado en casos de hipersensibilidad conocida a la vancomicina o alguno de sus excipientes. Advertencias especiales y precauciones de uso: en pacientes con inflamación extensa de la mucosa intestinal, hay posibilidad de que los niveles séricos puedan aumentar significativamente después de dosis orales repetidas, particularmente si hay daño en la función renal. Por ello es útil determinar los niveles séricos de vancomicina en tales pacientes. La función renal debe ser monitoreada en estos pacientes. También es necesario monitorear la función auditiva en aquellos pacientes con disfunción auditiva preexistente

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011470 emitido mediante Acta No.10 SEM de 2021 numeral 3.1.9.1. 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 en interacciones
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211253472

Nueva dosificación

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

La dosis recomendada de Vancomicina es 125 mg cada 6 horas por 10 días para el primer episodio no severo de CDI. Esta dosis puede ser incrementada a 500 mg cada 6 horas por 10 días en caso de una enfermedad severa o complicada. La dosis máxima diaria no debe exceder 2g.

En pacientes con múltiples recurrencias, se puede considerar tratar el episodio actual de CDI con Vancomicina, 125 mg cuatro veces diarias por 10 días seguido por una disminución de la dosis, e.j., disminuyéndose gradualmente hasta 125 mg por día o un régimen de pulso, e.j. 125- 500 mg/día cada 2-3 días por al menos 3 semanas.

ENTEROCAPS® 250 mg debe ser tomada de acuerdo con el programa de dosificación anterior. ENTEROCAPS® 125 mg y Vancomicina como polvo (sustancia seca) también están disponibles para otras dosis.

La duración del tratamiento con vancomicina puede necesitar adaptarse al curso clínico individual de los pacientes. Siempre que sea posible, el antibacteriano sospechoso de haber causado CDI debe suspenderse. Se debe instituir un reemplazo adecuado de líquidos y electrolitos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe establecerse monitorear las concentraciones séricas de vancomicina luego de la administración oral en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. (Ver sección 4.4).

Población especial

Insuficiencia renal

Debido a la muy baja absorción sistémica, el ajuste de dosis es poco probable, a menos que pueda producirse una absorción oral sustancial en caso de trastornos inflamatorios intestinales o colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile* (ver sección 4.4)

Población pediátrica

Vancomicina cápsulas no es apropiado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad o para adolescentes que no puedan tragar. Por debajo de los 12 años, se debe usar una formulación apropiada para la edad.

Método de administración

Para uso oral.

La cápsula no debe estar abierta y debe tomarse con abundante agua.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Uso Oral únicamente

Esta preparación es para uso oral únicamente y no es absorbido sistémicamente. La administración oral de Vancomicina cápsulas no es efectiva para otros tipos de infección.

Absorción sistémica potencial

La absorción puede aumentar en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*. Estos pacientes pueden tener riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente si hay un impedimento renal concomitante. Cuanto mayor es la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar las reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de vancomicina. Se debe realizar un monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal.

Reacción adversa cutánea severa (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas severa (SCARs) incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que puede ser peligrosa para la vida o fatal, se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.8).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de estas reacciones ocurrieron a pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar la vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una SCAR con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

Nefrotoxicidad

La monitorización en serie de la función renal debe realizarse cuando se trata a pacientes con disfunción renal subyacente o pacientes que reciben terapia concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Las pruebas en serie de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que reciben terapia concomitante con un agente ototóxico como un aminoglucósido.

Interacciones farmacológicas con agentes anti-motilidad e inhibidores de la bomba de protones

Se deben evitar los agentes anti-motilidad y se debe reconsiderar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

El uso prolongado de vancomicina puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas adecuadas.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Fertilidad y embarazo

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No hay o existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Vancomicina en mujeres embarazadas.

Lactancia

La vancomicina se excreta en la leche humana. Se pueden producir alteraciones de la flora intestinal con diarrea, colonización por hongos similares a levaduras, así como una posible sensibilización en el lactante amamantado. Sin embargo, Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg solo debe administrarse a mujeres embarazadas en casos de absoluta necesidad. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para las mujeres.

Efectos en la habilidad para conducir o usar maquinas

La influencia de ENTEROCAPS® 250 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La absorción de vancomicina desde el tracto gastrointestinal es despreciable. Sin embargo, en inflamación severa de la mucosa del tracto gastrointestinal, especialmente en combinación con insuficiencia renal, pueden aparecer efectos secundarios que ocurren cuando la vancomicina se administra por vía parenteral.

Por lo tanto, se incluyen las reacciones adversas mencionada a continuación y las frecuencias relacionadas con la administración parenteral de vancomicina.

Cuando vancomicina se administra por vía parenteral, las reacciones adversas más común son flebitis, reacciones pseudoalérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome del cuello rojo”) en relación con una infusión intravenosa demasiado rápida de vancomicina. Reacción adversa cutánea severa (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.4)

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando la siguiente convención de MedDRA y la base de datos de sistema de clasificación de órganos:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)

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

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	trombocitosis, pancitopenia.
Desórdenes del sistema inmune	
Raro	Reacción de hipersensibilidad, reacción de anafilaxia.
Desórdenes del oído y del laberinto	
No común	Pérdida auditiva transitoria o permanente.
Raro	Vértigo, tinnitus, mareos.
Desórdenes cardíacos	
Muy raro	Paro cardíaco
Desórdenes vasculares	
Común	Disminución de la presión arterial.
Raro	Vasculitis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Disnea, estridor
Desórdenes Gastrointestinales	
Raro	Nausea
Muy raro	Enterocolitis pseudomembranosa
Desconocida	Vomito, diarrea
Desórdenes del tejido subcutánea y piel	
Común	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome de cuello rojo"), exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria.
Muy raro	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis ampollosa IgA lineal, necrólisis epidérmica tóxica (TEN).
Desconocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), AGEP (pustulosis exantematosa generalizada aguda)
Desórdenes renal y urinario	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Común	Insuficiencia renal manifestada principalmente por aumento de creatinina sérica y urea sérica
Raro	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda
Desconocido	Necrosis tubular aguda
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Común	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la cara.
Raro	Fiebre por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda

Descripción de reacciones adversas a medicamentos seleccionadas

La neutropenia reversible usualmente comienza una semana o más después del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de más de 25 g.

La vancomicina intravenosa debe infundirse lentamente. Durante o poco después de la infusión rápida, pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidas sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. La necrosis puede ocurrir después de la inyección intramuscular.

Tinnitus, posiblemente antes del inicio de sordera, debe considerarse como una indicación para suspender el tratamiento.

La ototoxicidad se ha informado principalmente en pacientes que recibieron dosis altas, o en aquellos en tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como el aminoglucósido, o en quienes tuvieron una reducción preexistente en la función renal o de la audición.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precaución: En pacientes con infecciones intestinales inflamatorias, los niveles séricos pueden aumentar significativamente después de recibir Vancomicina, particularmente si hay daño en la función renal concomitantemente. En estos casos las interacciones ocurren después de infusiones intravenosas.

La función renal debe ser monitoreada cuando se co-administra otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Si otros medicamentos potencialmente ototóxicos son co-administrados, puede estar indicada la monitorización de la función auditiva.

La administración parenteral concomitante de Vancomicina y anestésicos ha resultado eritema y enrojecimiento de la piel. (reacción similar a la histamina).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

La dosis recomendada de Vancomicina es 125 mg cada 6 horas por 10 días para el primer episodio no severo de CDI. Esta dosis puede ser incrementada a 500 mg cada 6 horas por 10 días en caso de una enfermedad severa o complicada. La dosis máxima diaria no debe exceder 2g.

En pacientes con múltiples recurrencias, se puede considerar tratar el episodio actual de CDI con Vancomicina, 125 mg cuatro veces diarias por 10 días seguido por una disminución de la dosis, e.j., disminuyéndose gradualmente hasta 125 mg por día o un régimen de pulso, e.j. 125- 500 mg/día cada 2-3 días por al menos 3 semanas.

ENTEROCAPS® 250 mg debe ser tomada de acuerdo con el programa de dosificación anterior. ENTEROCAPS® 125 mg y Vancomicina como polvo (sustancia seca) también están disponibles para otras dosis.

La duración del tratamiento con vancomicina puede necesitar adaptarse al curso clínico individual de los pacientes. Siempre que sea posible, el antibacteriano

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sospechoso de haber causado CDI debe suspenderse. Se debe instituir un reemplazo adecuado de líquidos y electrolitos.

Debe establecerse monitorear las concentraciones séricas de vancomicina luego de la administración oral en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. (Ver sección 4.4).

**Población especial
Insuficiencia renal**

Debido a la muy baja absorción sistémica, el ajuste de dosis es poco probable, a menos que pueda producirse una absorción oral sustancial en caso de trastornos inflamatorios intestinales o colitis pseudomembranosa inducida por Clostridium difficile (ver sección 4.4)

Población pediátrica

Vancomicina cápsulas no es apropiado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad o para adolescentes que no puedan tragar. Por debajo de los 12 años, se debe usar una formulación apropiada para la edad.

Método de administración

Para uso oral.

La cápsula no debe estar abierta y debe tomarse con abundante agua.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Uso Oral únicamente

Esta preparación es para uso oral únicamente y no es absorbido sistémicamente. La administración oral de Vancomicina cápsulas no es efectiva para otros tipos de infección.

Absorción sistémica potencial

La absorción puede aumentar en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o colitis pseudomembranosa inducida por Clostridium difficile. Estos pacientes pueden tener riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente si hay un impedimento renal concomitante. Cuanto mayor es la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar las reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de vancomicina. Se debe realizar un monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa cutánea severa (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas severa (SCARs) incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que puede ser peligrosa para la vida o fatal, se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.8).

La mayoría de estas reacciones ocurrieron a pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar la vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una SCAR con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

Nefrotoxicidad

La monitorización en serie de la función renal debe realizarse cuando se trata a pacientes con disfunción renal subyacente o pacientes que reciben terapia concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Las pruebas en serie de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que reciben terapia concomitante con un agente ototóxico como un aminoglucósido.

Interacciones farmacológicas con agentes anti-motilidad e inhibidores de la bomba de protones.

Se deben evitar los agentes anti-motilidad y se debe reconsiderar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

El uso prolongado de vancomicina puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas adecuadas.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Fertilidad y embarazo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No hay o existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Vancomicina en mujeres embarazadas.

Lactancia

La vancomicina se excreta en la leche humana. Se pueden producir alteraciones de la flora intestinal con diarrea, colonización por hongos similares a levaduras, así como una posible sensibilización en el lactante amamantado. Sin embargo, Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg solo debe administrarse a mujeres embarazadas en casos de absoluta necesidad. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para las mujeres.

Efectos en la habilidad para conducir o usar maquinas

La influencia de ENTEROCAPS® 250 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La absorción de vancomicina desde el tracto gastrointestinal es despreciable. Sin embargo, en inflamación severa de la mucosa del tracto gastrointestinal, especialmente en combinación con insuficiencia renal, pueden aparecer efectos secundarios que ocurren cuando la vancomicina se administra por vía parenteral.

Por lo tanto, se incluyen las reacciones adversas mencionada a continuación y las frecuencias relacionadas con la administración parenteral de vancomicina.

Cuando vancomicina se administra por vía parenteral, las reacciones adversas más común son flebitis, reacciones pseudoalérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome del cuello rojo”) en relación con una infusión intravenosa demasiado rápida de vancomicina. Reacción adversa cutánea severa (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina (ver sección 4.4)

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando la siguiente convención de MedDRA y la base de datos de sistema de clasificación de órganos:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)

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

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	trombocitosis, pancitopenia.
Desórdenes del sistema inmune	
Raro	Reacción de hipersensibilidad, reacción de anafilaxia.
Desórdenes del oído y del laberinto	
No común	Pérdida auditiva transitoria o permanente.
Raro	Vértigo, tinnitus, mareos.
Desórdenes cardiacos	
Muy raro	Paro cardiaco
Desórdenes vasculares	
Común	Disminución de la presión arterial.
Raro	Vasculitis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Disnea, estridor
Desórdenes Gastrointestinales	
Raro	Nausea
Muy raro	Enterocolitis pseudomembranosa
Desconocida	Vomito, diarrea
Desórdenes del tejido subcutánea y piel	
Común	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome de cuello rojo"), exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria.
Muy raro	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis ampollosa IgA lineal, necrólisis epidérmica tóxica (TEN).
Desconocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), AGEP (pustulosis exantematosa generalizada aguda)
Desórdenes renal y urinario	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Común	Insuficiencia renal manifestada principalmente por aumento de creatinina sérica y urea sérica
Raro	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda
Desconocido	Necrosis tubular aguda
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Común	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la cara.
Raro	Fiebre por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda

Descripción de reacciones adversas a medicamentos seleccionadas

La neutropenia reversible usualmente comienza una semana o más después del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de más de 25 g.

La vancomicina intravenosa debe infundirse lentamente. Durante o poco después de la infusión rápida, pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidas sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. La necrosis puede ocurrir después de la inyección intramuscular.

Tinnitus, posiblemente antes del inicio de sordera, debe considerarse como una indicación para suspender el tratamiento.

La ototoxicidad se ha informado principalmente en pacientes que recibieron dosis altas, o en aquellos en tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como el aminoglucósido, o en quienes tuvieron una reducción preexistente en la función renal o de la audición.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Precaución: En pacientes con infecciones intestinales inflamatorias, los niveles séricos pueden aumentar significativamente después de recibir Vancomicina, particularmente si hay daño en la función renal concomitantemente. En estos casos las interacciones ocurren después de infusiones intravenosas.

La función renal debe ser monitoreada cuando se co-administra otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Si otros medicamentos potencialmente ototóxicos son co-administrados, puede estar indicada la monitorización de la función auditiva.

La administración parenteral concomitante de Vancomicina y anestésicos ha resultado eritema y enrojecimiento de la piel. (reacción similar a la histamina).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211253472.

La sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

3.1.9.7 REVOLADE® TABLETAS 50 MG REVOLADE® TABLETAS 25 MG

Expediente : 20019264 / 20019167
Radicado : 20211257705 / 20211257700
Fecha : 01/12/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 50mg
- Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (tpi) previamente tratada de al menos 6

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (vhc) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- optimizar el tratamiento con interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (smd).

Hepatotoxicidad:

La administración de revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatobiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con tpi que recibieron revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de alt, aspartato-transaminasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con tpi se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo de revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con tpi, se notificaron elevaciones de la alt 3 veces mayores que el lsn en el 4,7% de los pacientes del grupo de revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc se notificaron valores de alt o ast de al menos el triple del lsn ($3 \times \text{lsn}$) en el 34% de los pacientes del grupo de revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{lsn}$ en el 76% de los pacientes del grupo de revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con aas sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron revolade junto con h-atg y ciclosporina, se notificaron casos de alt o ast $> 3 \times \text{lsn}$ con bilirrubina total $> 1,5 \times \text{lsn}$ en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase ii, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con aas refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de alt o ast $> 3 \times \text{lsn}$

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta) $> 1,5 \times \text{Isn}$. Se presentaron cifras de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{Isn}$ en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con tpi, infección por el vhc y aas refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de alt, ast y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la udp-glucuronosiltransferasa ugt1a1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos oatp1b1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se establezcan o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con revolade si los valores de alt son $3 \times \text{Isn}$ (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $3 \times$ valor inicial (o $> 5 \times \text{Isn}$, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- " es progresivo;
- " persiste > 4 semanas;
- " se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- " se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la alt, la ast y la bilirrubina. Los aumentos de la alt que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con tpi o aas refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con aas sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con aas refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de aas los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón α , los pacientes con infección crónica por el vhc y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



trombocitopénicos con infección por el vhc, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de revolade en pacientes con tpi se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípídico). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con revolade).

En los estudios de adultos con tpi, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ete en el ensayo clínico con pacientes de aas refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de aas los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ete en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de revolade y < 1% de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



75 mg de revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron este 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron revolade (en todos los casos este del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con revolade que presentaron algún este el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/?. Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con revolade:

En la mayoría de los pacientes con tpi o infección por el vhc, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del tpo-r puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los smd. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un smd. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un smd.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de smd con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el sistema pronóstico internacional (ipss), que recibieron azacitidina en combinación con revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del smd (por ejemplo, a lma). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el ipss en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a lma 21 (12%) pacientes del grupo de revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el vhc que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el eltrombopag en el embarazo humano. El eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el eltrombopag pasa a la leche humana. El eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

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 NPI ref. No. N.A. de fecha de distribución del 13 de agosto de 2020 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir ref. No. N.A. de fecha de distribución del 13 de agosto de 2020 allegado mediante radicado inicial
- Declaración sucinta ref. No. N.A. de fecha de distribución del 13 de agosto de 2020 allegado mediante radicado inicial

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Esquema posológico inicial

Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día. En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d.*
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 000/ μl	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μl , reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Poblaciones especiales - Disfunción hepática).

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

Suspensión del tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
\geq 200 000/ μ l a \leq 400 000/ μ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
>400 000/ μ l	Suspender el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/ μ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Anemia aplásica severa

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática oriental o sudoriental, la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con AAS refractaria

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática oriental o sudoriental o que tengan disfunción hepática y que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
$> 400\ 000/\mu\text{l}$	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea $< 150\ 000/\mu\text{l}$, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
$> 400\ 000/\mu\text{l}$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las 3 series celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas $> 50\ 000/\mu\text{l}$, una cifra de hemoglobina $> 10\ \text{g/dl}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $> 1 \times 10^9/\text{l}$ durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores $< 30\ 000/\mu\text{l}$, la cifra de hemoglobina hasta $< 9\ \text{g/dl}$ o la CAN hasta $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.

Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en niños con infección crónica por el VHC o con ASS.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Pacientes asiáticos orientales o sudorientales

En los pacientes adultos y pediátricos de ascendencia asiática oriental o sudoriental la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día para el tratamiento de la TPI, la trombocitopenia asociada al VHC o la AAS refractaria. Para el tratamiento de primera línea de los pacientes con AAS, consúltese el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Esquema posológico inicial.

Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc) (véase el apartado INTERACCIONES - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio (<50 mg) o preferiblemente sin calcio (véase el apartado INTERACCIONES - Interacciones con fármacos, alimentos sólidos o líquidos).

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepato-biliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En los dos estudios de fase III comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times$ LSN) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un estudio clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $>3 \times$ LSN con bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de la monoterapia realizado en un solo grupo de pacientes con AAS refractaria, se notificaron valores de ALT o AST $>3 \times$ LSN acompañados de cifras de bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 5% de los pacientes. Se presentaron cifras de bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de la dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se establezcan o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times$ LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times$ LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Disfunción hepática).

Lesión hepática severa:

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los estudios clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un estudio clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de lesión hepática inducida por fármacos en esta población de pacientes.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal, durante el tratamiento con interferón α . En los dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los estudios clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 42 de 763 pacientes (5,5%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el estudio clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis de la vena porta. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS - Disfunción hepática).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis de la vena porta (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y <1% de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis de la vena porta aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (todos los casos fueron ETE del sistema porta) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema porta y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas regresó a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del receptor de tromboxetina (TPO-R) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA: 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en pacientes adultos con TPI previamente tratada (N = 763) se evaluó en función de los datos de los estudios comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que los pacientes recibieron Revolade (N = 403) o placebo (N = 179), y los datos de los estudios sin enmascaramiento ya finalizados (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos (N = 763) se muestran en la Tabla 4.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: diarrea, náuseas, alanina- aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes pediátricos

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos estudios (N = 171) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (Tabla 4) pueden manifestarse también en la población pediátrica con TPI. Las reacciones adversas adicionales registradas en la población pediátrica de los estudios sobre TPI (N = 171) se muestran en la Tabla 5.

Las reacciones adversas adicionales más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: infección del tracto respiratorio superior, pirexia (fiebre), dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en pacientes adultos se evaluó tomando como base dos estudios comparativos, con datos de pacientes tratados inicialmente con Revolade en la fase previa al tratamiento antiviral a los que luego se aleatorizó al grupo del placebo (N = 1520) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716, 715 sujetos tratados con Revolade) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 449 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 252 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre VHC (N = 1520) se muestran en la Tabla 6.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: anemia, pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), cefalea, náuseas, enfermedad de tipo gripal, diarrea, apetito disminuido, astenia, prurito, tos, escalofríos y mialgia.

Pacientes adultos y pediátricos con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica severa que nunca habían recibido un tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS (N = 92) se muestran en la Tabla 7.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular).

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un estudio de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAS refractaria (N = 43) se muestran en la Tabla 8.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: náuseas, fatiga (cansancio), tos, cefalea, diarrea, dolor en una extremidad, mareo, dolor orofaríngeo, pirexia (fiebre), rinorrea, dolor abdominal, transaminasas elevadas, artralgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade en pacientes con TPI, infección por VHC o AAS fueron leves o moderadas, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

A continuación, se enumeran las reacciones adversas de los estudios clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (N = 763)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4,2	Frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	5,0	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5,5	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1,2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,3	Frecuente
Boca seca	0,9	Infrecuente
Trastornos hepato biliares		
Alanina-aminotransferasa elevada	10,5	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	9,7	Frecuente
Hiperbilirubinemia	1,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,5	Frecuente
Alopecia	3,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10,5	Muy frecuente
Mialgia	4,2	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,7	Frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 5 Reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica (de 1 a 17 años) de los estudios sobre TPI (N = 171)

En la población pediátrica de los estudios sobre TPI se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	25,7	Muy frecuente
Nasofaringitis	15,8	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13,5	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,4	Frecuente
Rinorrea	4,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17,5	Muy frecuente
Dolor dental	5,8	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	18,1	Muy frecuente

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en la población de los estudios sobre el VHC (N = 1520)

Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	30,6	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	14,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,4	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	2,1	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	11,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	17,7	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Diarrea	15,5	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	6,4	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	2,1	Frecuente
Insuficiencia hepática	0,7	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	12,2	Muy frecuente
Erupción	7,3	Frecuente
Alopecia	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	11,2	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	28,1	Muy frecuente
Fatiga	25,0	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	16,4	Muy frecuente
Astenia	13,2	Muy frecuente
Escalofríos	11,8	Muy frecuente
Edema	1,3	Frecuente

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS (pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior; N = 92)

Revolade en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4,3	Frecuente
Diarrea	3,3	Frecuente
Dolor abdominal	3,3	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,8	Frecuente
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5,4	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	29,3	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	17,4	Muy frecuente
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17,4	Muy frecuente

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAS que no habían recibido tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el estudio de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. En 15 de 153 pacientes (10%) de las cohortes del estudio se observó evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (este hecho se produjo en un plazo de 6,1 meses).

No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Tabla 8 Reacciones adversas en la población del estudio de AAS refractaria (N = 43)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20,9	Muy frecuente
Mareo	14,0	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	23,3	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	14,0	Muy frecuente
Rinorrea	11,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	32,6	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Diarrea	20,9	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,8	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	11,8	Muy frecuente
Hiperbilirubinemia	4,7	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en una extremidad	18,8	Muy frecuente
Artralgia	11,8	Muy frecuente
Espasmos musculares	11,8	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	30,2	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el estudio sobre AAS refractaria realizado sin enmascaramiento y en un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 9 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambio de color de la piel*

* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como la anemia aplásica severa.

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

En posología:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Incluir el siguiente texto:

El objetivo del tratamiento con eltrombopag no debe ser normalizar el recuento de plaquetas

- Actualizar la tabla 1 así:

Tabla 1 Ajustes de dosis de eltrombopag en pacientes con PTI

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
<50.000/ μ l después de al menos dos semanas de tratamiento	Aumentar la dosis diaria en 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día*.
\geq 50.000/ μ l a \leq 150.000/ μ l	Utilizar la menor dosis de eltrombopag y/o tratamiento concomitante para PTI para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca el sangrado.
>150.000/ μ l a \leq 250.000/ μ l	Disminuir la dosis diaria en 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta reducción de dosis y de posteriores ajustes de dosis \blacklozenge .
>250.000/ μ l	Interrumpir el tratamiento con eltrombopag. Aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana. En el momento que el recuento de plaquetas sea \leq 100.000/ μ l, reiniciar el tratamiento reduciendo 25 mg la dosis diaria.

* Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

Para pacientes que toman 25 mg de eltrombopag una vez al día disminuir la dosis a 12,5 mg una vez al día o 25 mg una vez en días alternos.

Eltrombopag se puede administrar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI. Para evitar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag, se debe modificar la pauta posológica de la medicación concomitante utilizada para el tratamiento de la PTI.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Es necesario esperar al menos 2 semanas para observar el efecto de cualquier ajuste de dosis en la respuesta plaquetaria del paciente, antes de realizar otro ajuste de dosis.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar precauciones y advertencias y reacciones adversas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatoiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta (no conjugada) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En los dos estudios de fase III comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT ≥ 3 veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ($\geq 3 \times$ LSN) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST $>3 \times$ LSN con bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de la monoterapia realizado en un solo grupo de pacientes con AAS refractaria, se notificaron valores de ALT o AST $>3 \times$ LSN acompañados de cifras de bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 5% de los pacientes. Se presentaron cifras de bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN en el 14% de los pacientes.

Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de la dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son $\geq 3 \times$ LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times$ LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste ≥ 4 semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Disfunción hepática).

Lesión hepática severa:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los estudios clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un estudio clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de lesión hepática inducida por fármacos en esta población de pacientes.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis hepática corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal, durante el tratamiento con interferón α . En los dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ($<3,5$ g/dl) o una puntuación ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los estudios clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 42 de 763 pacientes (5,5%). Los ETE consistieron en:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el estudio clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS se administra a los pacientes la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis de la vena porta. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS - Disfunción hepática).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis de la vena porta (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y $<1\%$ de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis de la vena porta aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (todos los casos fueron ETE del sistema porta) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema porta y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas regresó a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS), lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R) puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA: 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

En los dos estudios de fase III comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en pacientes adultos con TPI previamente tratada (N = 763) se evaluó en función de los datos de los estudios comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que los pacientes recibieron Revolade (N = 403) o placebo (N = 179), y los datos de los estudios sin enmascaramiento ya finalizados (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) y TRA112940 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos (N = 763) se muestran en la Tabla 4.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: diarrea, náuseas, alanina- aminotransferasa elevada y dolor de espalda.

Trombocitopenia inmunitaria en pacientes pediátricos

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se evaluó en la población de todos los pacientes tratados de dos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios (N = 171) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (Tabla 4) pueden manifestarse también en la población pediátrica con TPI. Las reacciones adversas adicionales registradas en la población pediátrica de los estudios sobre TPI (N = 171) se muestran en la Tabla 5.

Las reacciones adversas adicionales más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: infección del tracto respiratorio superior, pirexia (fiebre), dolor abdominal, nasofaringitis y tos.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos.

La seguridad de Revolade en pacientes adultos se evaluó tomando como base dos estudios comparativos, con datos de pacientes tratados inicialmente con Revolade en la fase previa al tratamiento antiviral a los que luego se aleatorizó al grupo del placebo (N = 1520) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716, 715 sujetos tratados con Revolade) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 449 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 252 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre VHC (N = 1520) se muestran en la Tabla 6.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: anemia, pirexia (fiebre), fatiga (cansancio), cefalea, náuseas, enfermedad de tipo gripal, diarrea, apetito disminuido, astenia, prurito, tos, escalofríos y mialgia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes adultos y pediátricos con anemia aplásica severa sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina en pacientes con anemia aplásica severa que nunca habían recibido un tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS (N = 92) se muestran en la Tabla 7.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada y bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular).

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un estudio de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (N = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Las reacciones adversas registradas en la población del estudio de AAS refractaria (N = 43) se muestran en la Tabla 8.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con Revolade fueron: náuseas, fatiga (cansancio), tos, cefalea, diarrea, dolor en una extremidad, mareo, dolor orofaríngeo, pirexia (fiebre), rinorrea, dolor abdominal, transaminasas elevadas, artralgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade en pacientes con TPI, infección por VHC o AAS fueron leves o moderadas, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A continuación, se enumeran las reacciones adversas de los estudios clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4 Reacciones adversas observadas en la población de adultos de los estudios sobre TPI (N = 763)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	4,2	Frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	5,0	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	5,5	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	1,2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	12,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,3	Frecuente
Boca seca	0,9	Infrecuente
Trastornos hepato biliares		
Alanina-aminotransferasa elevada	10,5	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	9,7	Frecuente
Hiperbilirubinemia	1,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,5	Frecuente
Alopecia	3,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	10,5	Muy frecuente
Mialgia	4,2	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,7	Frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 5 Reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica (de 1 a 17 años) de los estudios sobre TPI (N = 171)

En la población pediátrica de los estudios sobre TPI se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	25,7	Muy frecuente
Nasofaringitis	15,8	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13,5	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,4	Frecuente
Rinorrea	4,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	17,5	Muy frecuente
Dolor dental	5,8	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	18,1	Muy frecuente

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en la población de los estudios sobre el VHC (N = 1520)

Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	30,6	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	14,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,4	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	2,1	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	11,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	17,7	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Diarrea	15,5	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	6,4	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	2,1	Frecuente
Insuficiencia hepática	0,7	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	12,2	Muy frecuente
Erupción	7,3	Frecuente
Alopecia	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	11,2	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	28,1	Muy frecuente
Fatiga	25,0	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	16,4	Muy frecuente
Astenia	13,2	Muy frecuente
Escalofríos	11,8	Muy frecuente
Edema	1,3	Frecuente

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población del estudio de tratamiento de primera línea de la AAS (pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior; N = 92)

Revolade en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar.

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4,3	Frecuente
Diarrea	3,3	Frecuente
Dolor abdominal	3,3	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,8	Frecuente
Cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación	5,4	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	29,3	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	17,4	Muy frecuente
Bilirrubina elevada en sangre (incluida la ictericia ocular)	17,4	Muy frecuente

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con AAS que no habían recibido tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el estudio de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

Anomalías citogenéticas

En el estudio de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. En 15 de 153 pacientes (10%) de las cohortes del estudio se observó evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (6 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (este hecho se produjo en un plazo de 6,1 meses).

No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade.

Tabla 8 Reacciones adversas en la población del estudio de AAS refractaria (N = 43)

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	20,9	Muy frecuente
Mareo	14,0	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Catarata	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	23,3	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	14,0	Muy frecuente
Rinorrea	11,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	32,6	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Diarrea	20,9	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,8	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	11,8	Muy frecuente
Hiperbilirubinemia	4,7	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	7,0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en una extremidad	18,8	Muy frecuente
Artralgia	11,8	Muy frecuente
Espasmos musculares	11,8	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	30,2	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el estudio sobre AAS refractaria realizado sin enmascaramiento y en un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 9 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Cambio de color de la piel*

* En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como la anemia aplásica severa.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

**3.1.9.8 LIPITOR® TABLETAS 10 MG
LIPITOR TABLETAS 20 MG
LIPITOR® 40 MG. TABLETAS
LIPITOR® 80 MG TABLETAS**

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527

Radicado : 20211069159 / 20211258131
20211069165 / 20211258028
20211069166 / 20211265059
20211069168 / 20211257979

Fecha : 02/12/2021

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene: atorvastatina calcica 10,85 mg equivalente a atorvastatina base 10 mg
- Cada tableta recubierta contiene atorvastatina calcica equivalente a atorvastatina 20,0 mg
- Cada tableta contiene: atorvastatina calcio 43,38 mg equivalente a atorvastatina 40 mg
- Cada tableta recubierta contiene atorvastatina calcio trihidrato (forma cristalina i) equivalente a atorvastatina 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardiaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento,

Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (lsn),

O en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la hmg- coa reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times$ lsn). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times$ lsn en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de alat o la asat $>3 \times$ lsn, se

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Efectos musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (cpk) en $> 10 \times \text{Isn}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la cpk. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la cpk o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía.

El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo p450-3a4 (cyp 3a4), y/o el transporte de fármacos. Cyp-3a4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa vih/vhc, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la cpk), aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la cpk.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rbdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rbdomiolisis.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rhabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente cerebrovascular hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ecc), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ecv) o ataque isquémico transitorio (ait) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ecc (123 vs. 204).

Función endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina a1c (hba1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril- coenzima a (hmgcoa), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012495, 2021012548, 2021012549, 2021012550 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEM numeral 3.1.9.9. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 21.0 de Diciembre 15 de 2020 allegado mediante respuesta a auto
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para cajas

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y Método de Administración.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas (> 3 x LSN). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 x LSN en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $>3 \times$ LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times$ LSN, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ha habido muy escasos reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNI) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (véase sección 4.8. Efectos indeseables). La MNI se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatinina sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti- HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculoesquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o donde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició con 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204)

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día)

Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rhabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.1.9.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia.

Sin embargo, a la luz del estado del arte y de lo conceptuado en Actas recientes Acta 16 de 2021 numeral 3.1.9.2:

“...considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

En consecuencia, recomienda que las indicaciones para atorvastatina en sus diferentes presentaciones queden así:

Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta, correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido insuficiente.

Atorvastatina también está indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Adultos con alto riesgo cardiovascular

Como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias y las interacciones

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Efectos Musculoqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times$ LSN, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Ha habido muy escasos reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNI) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (véase sección 4.8. Efectos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indeseables). La MNI se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti- HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculoesquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o dónde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició con 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204)

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día)

Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la co-administración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rhabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos

Respecto al punto "*Resumen de contraindicaciones y advertencias para cajas*", se indica que la Sala conceptúa sobre información completa, no resúmenes. Por tanto, si la información completa no cabe en el empaque, debe anexarse inserto con la información completa e indicarse en el empaque que se debe consultar el inserto.

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

**3.1.9.9 BELSOMRA® 15 MG
BELSOMRA® 10 MG**

Expediente : 20121678 / 20106784
Radicado : 20211265150 / 20211265147
Fecha : 02/12/2021
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada tableta recubierta contiene SUVOREXANT 15mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Belsomra® está indicado para el tratamiento del insomnio, caracterizado por dificultades con el inicio y/o mantenimiento del sueño.

Contraindicaciones:

Belsomra® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al suvorexant o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- pacientes con narcolepsia o cataplejía: belsomra® no ha sido estudiado en pacientes con narcolepsia o cataplejía. Por lo tanto, el tratamiento con belsomra® no es recomendado en estos pacientes.

- efectos depresores del SNC: belsomra® es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que puede alterar el estado de vigilia durante las horas del día, incluso cuando se usa según lo indicado. Los profesionales que lo prescriban deberían monitorear efectos depresores del SNC y de somnolencia. Belsomra® puede alterar las habilidades para conducir y aumentar el riesgo de quedarse dormido mientras se conduce. Los pacientes deben evitar involucrarse en actividades peligrosas, como usar un vehículo motorizado o maquinaria pesada, mientras se encuentren tomando belsomra®. Se debe advertir a los pacientes respecto de la posible alteración del desempeño de dichas actividades que puede ocurrir al día siguiente de la ingestión.

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en combinación con belsomra® debido a los efectos aditivos.

El riesgo de alteración al día siguiente, incluyendo problemas para conducir, se ve aumentado si belsomra® se toma cuando resta menos de una noche completa de sueño, si se toma una dosis mayor que la recomendada, si se administra concomitantemente con otros depresores del SNC, o si se administra conjuntamente con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de belsomra®.

No se recomienda el uso de belsomra® con otros medicamentos para tratar el insomnio.

- necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos: puesto que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de la presencia de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio deberá iniciarse solo después de una cuidadosa evaluación del paciente. El agravamiento del insomnio o la aparición de nuevas alteraciones

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cognitivas o conductuales podrían ser el resultado de una alteración psiquiátrica o física subyacente no reconocida, diferente del insomnio, la cual debiera ser evaluada.

- pensamiento anormal y cambios conductuales: se han reportado una diversidad de cambios cognitivos y conductuales con el uso de hipnóticos como el **belsomra®**. Se han reportado conductas complejas tales como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no se está completamente despierto después de la ingestión de un hipnótico) y otras conductas complejas (por ejemplo, caminar dormido, o preparar y comer alimento mientras se está dormido), con amnesia para el evento, en asociación con el uso de hipnóticos. Estos eventos se pueden presentar en personas que nunca antes usaron hipnóticos como también en aquellos que los han usado anteriormente. El uso de alcohol y otros depresores del SNC pueden aumentar el riesgo de estas conductas. Se debe considerar especialmente la discontinuación de **belsomra®** en aquellos pacientes que informan cualquier conducta compleja relacionada con el sueño.

- agravamiento de la depresión/ ideación suicida: en pacientes con depresión primaria se ha informado un agravamiento de la depresión, incluso pensamientos y actos suicidas (incluyendo suicidios realizados), en asociación con el uso de hipnóticos. La aparición de cualquier nuevo signo o síntoma conductual preocupante requiere de una evaluación cuidadosa e inmediata.

- pacientes con compromiso de la función respiratoria: **belsomra®** no ha sido estudiado en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa. Se aconseja precaución al indicar **belsomra®** a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

- inhibidores potentes de la CYP3A: no se recomienda el uso concomitante de **belsomra®** con inhibidores potentes de la CYP3A.

- pacientes con insuficiencia hepática severa: **belsomra®** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y no se recomienda para estos pacientes.

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 reacciones adversas
- Inserto Versión 07-2020 allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir versión 07-2020 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Dosis y administración

Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.

Para pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, el rango de dosis recomendado es de 10-20 mg tomados no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos antes de acostarse, con al menos 7 horas restantes antes de la hora planeada para levantarse.

Uso con Inhibidores Moderados del CYP3A

La dosis recomendada de BELSOMRA® es de 10 mg la cual no debe excederse. [Ver Advertencias y Precauciones (4.7), Interacciones Farmacológicas (5.2).]

Efecto de los Alimentos

El tiempo para el inicio del efecto de BELSOMRA® podría verse retrasado si se toma con alimentos o poco después de haber comido.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia de Estudios Clínicos en Adultos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de 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.

En estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2), 1,263 pacientes fueron expuestos a BELSOMRA® incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® (ver Tabla 1).

En un estudio de largo plazo, pacientes adicionales (n=521) fueron tratados con BELSOMRA® a dosis mayores a las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron BELSOMRA® durante al menos un año.

Tabla 1: Exposición de Pacientes a 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® en el Estudio 1 y el Estudio 2

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes Tratados	BELSOMRA® 15 mg	BELSOMRA® 20 mg
Durante \geq 1 Día (n)	202	291
Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad Promedio (años)	70	45
Durante \geq 3 Meses (n)	118	172

La información de seguridad agrupada descrita abajo (ver Tabla 2) refleja el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Reacciones Adversas que Resultaron en la Descontinuación del Tratamiento

La incidencia de descontinuación debida a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® fue 3% en comparación a 5% para placebo. Ninguna reacción adversa individual llevó a la interrupción con una incidencia \geq 1%.

Reacciones Adversas Observadas en Estudios Clínicos Controlados con Placebo

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, con base en la información agrupada de estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2).

El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente consistente con los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento a largo plazo hasta de 1 año fueron generalmente consistentes con las observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Tabla 2: Porcentaje de Pacientes con una Incidencia de Reacciones Adversas \geq 2% y Mayor que Placebo en Estudios Controlados de Eficacia de 3 Meses (Estudio 1 y Estudio 2)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en ancianos)
	n=767	n=493
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1	2
Boca seca	1	2
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	6	7
Somnolencia	3	7
Mareo	2	3
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	1	2
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		
Tos	1	2

En los estudios clínicos, se han reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas en pacientes que tomaron BELSOMRA® (<1%).

Pruebas de Laboratorio

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre pacientes que recibieron BELSOMRA® y los que recibieron placebo en los parámetros de rutina de química sérica, hematología o urianálisis.

Pacientes con Enfermedad de Alzheimer de Leve a Moderada

En un estudio de 4 semanas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que recibieron BELSOMRA®, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al perfil de los estudios fundamentales de seguridad (ver Tabla 2).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BELSOMRA®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: sentirse anormal

Trastornos del sistema nervioso: hiperactividad psicomotora

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, pesadillas

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: prurito

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Dosis y administración

Dosificación en Adultos (< 65 años) y Adultos Mayores (≥ 65 años)

La dosis recomendada es 20 mg para los adultos y 15 mg para los adultos mayores tomada no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos previos a acostarse, con al menos 7 horas antes de la hora planificada para despertarse.

Para pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, el rango de dosis recomendado es de 10-20 mg tomados no más de una vez por noche y dentro de los 30 minutos antes de acostarse, con al menos 7 horas restantes antes de la hora planeada para levantarse.

Uso con Inhibidores Moderados del CYP3A

La dosis recomendada de BELSOMRA® es de 10 mg la cual no debe excederse. [Ver Advertencias y Precauciones (4.7), Interacciones Farmacológicas (5.2).]

Efecto de los Alimentos

El tiempo para el inicio del efecto de BELSOMRA® podría verse retrasado si se toma con alimentos o poco después de haber comido.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia de Estudios Clínicos en Adultos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de 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.

En estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2), 1,263 pacientes fueron expuestos a BELSOMRA® incluyendo 493 pacientes que recibieron 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® (ver Tabla 1).

En un estudio de largo plazo, pacientes adicionales (n=521) fueron tratados con BELSOMRA® a dosis mayores a las recomendadas, incluyendo un total de 160 pacientes que recibieron BELSOMRA® durante al menos un año.

Tabla 1: Exposición de Pacientes a 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® en el Estudio 1 y el Estudio 2

Pacientes Tratados	BELSOMRA® 15 mg	BELSOMRA® 20 mg
Durante \geq 1 Día (n)	202	291
Hombres (n)	69	105
Mujeres (n)	133	186
Edad Promedio (años)	70	45
Durante \geq 3 Meses (n)	118	172

La información de seguridad agrupada descrita abajo (ver Tabla 2) refleja el perfil de reacciones adversas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Reacciones Adversas que Resultaron en la Descontinuación del Tratamiento

La incidencia de descontinuación debida a reacciones adversas para pacientes tratados con 15 mg o 20 mg de BELSOMRA® fue 3% en comparación a 5% para placebo. Ninguna reacción adversa individual llevó a la interrupción con una incidencia \geq 1%.

Reacciones Adversas Observadas en Estudios Clínicos Controlados con Placebo

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes con reacciones adversas durante los primeros tres meses de tratamiento, con base en la información agrupada de estudios controlados de eficacia de 3 meses (Estudio 1 y Estudio 2).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada fue generalmente consistente con los pacientes no ancianos. Las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento a largo plazo hasta de 1 año fueron generalmente consistentes con las observadas durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Tabla 2: Porcentaje de Pacientes con una Incidencia de Reacciones Adversas $\geq 2\%$ y Mayor que Placebo en Estudios Controlados de Eficacia de 3 Meses (Estudio 1 y Estudio 2)

	Placebo	BELSOMRA® (20 mg en pacientes no ancianos o 15 mg en ancianos)
	n=767	n=493
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1	2
Boca seca	1	2
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	1	2
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	6	7
Somnolencia	3	7
Mareo	2	3
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	1	2
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		
Tos	1	2

En los estudios clínicos, se han reportado parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas/ hipnopómpicas en pacientes que tomaron BELSOMRA® (<1%).

Pruebas de Laboratorio

En estudios controlados con placebo en pacientes con insomnio, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre pacientes que recibieron BELSOMRA® y los que recibieron placebo en los parámetros de rutina de química sérica, hematología o uroanálisis.

Pacientes con Enfermedad de Alzheimer de Leve a Moderada

En un estudio de 4 semanas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada que recibieron BELSOMRA®, el perfil de reacciones adversas fue

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



generalmente similar al perfil de los estudios fundamentales de seguridad (ver Tabla 2).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BELSOMRA®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia

Trastornos gastrointestinales: náusea, vómito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: sentirse anormal

Trastornos del sistema nervioso: hiperactividad psicomotora

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, pesadillas

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: prurito

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 07-2020 y la información para prescribir versión 07-2020 allegado mediante radicado inicial.

3.1.9.10 OLUMIANT 2 MG OLUMIANT 4 MG

Expediente : 20157001

Radicado : 20211269751

Fecha : 03/12/2021

Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene BARICITINIB 2 mg,
- Cada tableta recubierta contiene BARICITINIB 4 mg,

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmard, por sus siglas en inglés) (incluyendo dmard biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con dmard sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección fórmula cuali-cuantitativa. Embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

Precauciones: aplican las mismas advertencias advertencias:

Infecciones baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección reacciones adversas). En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (mtx) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.-, los riesgos y beneficios del tratamiento con olumiant® se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección posología y modo de administración).-, si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con olumiant® se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con olumiant® no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.-, tuberculosis los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (tbc) antes de comenzar el tratamiento con olumiant®. No se debe administrar olumiant® a pacientes con tbc activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con olumiant® en pacientes con tbc previa latente no tratada.-, anomalías hematológicas se reportaron recuento absoluto de neutrófilos (ran) < 1 x 10⁹ células/l, recuento absoluto de linfocitos (ral) < 0,5 x 10⁹ células/l y hemoglobina < 8 g/dl en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un ran < 1 x 10⁹ células/l, un ral < 0,5 x 10⁹ células/l o hemoglobina < 8 g/dl observados durante el control rutinario del paciente (ver sección posología y modo de administ.-, el riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.-, reactivación viral en los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) (ver sección reacciones adversas). Se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes 65 años de edad que habían sido tratados previamente con dmard biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con olumiant® se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.-, antes de iniciar el tratamiento con olumiant® se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis b o c fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis c pero negativo para el arn del virus de la hepatitis c.-, a los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis b y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis b, sin antígeno de superficie de la hepatitis b, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del adn del virus de la hepatitis b (vhb). Si se detecta adn del vhb, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.-, vacunación no se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con olumiant® o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En el caso de que se considere la vacunación contra varicela-zóster antes de comenzar el tratamiento con olumiant®, se deben seguir las guías internacionales sobre la vacunación en pacientes con artritis reumato.-, lípidos en pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo (ver sección reacciones adversas). Los aumentos en el nivel de colesterol ldl disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.-, los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con olumiant® y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.-, elevaciones de las transaminasas hepáticas en menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (alt) y en la aspartato transaminasa (ast) 5 y 10 x límite superior normal (lsn). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib (ver sección reacciones adversas).-, si se observan aumentos de alt o ast durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con olumiant® hasta que este diagnóstico se excluya.-, neoplasias malignas el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.-, monitoreo de laboratorio: niveles de lípidos: los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de hiperlipidemia-, recuento absoluto de neutrófilos (ran). El tratamiento se debe interrumpir si el ran es $< 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el ran vuelva a estar por encima de este valor. Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente-, recuento absoluto de linfocitos (ral): el tratamiento se debe interrumpir si el ral es $< 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el ral vuelva a estar por encima de este valor. Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente-, hemoglobina (hb). El tratamiento se debe interrumpir si la hb es < 8 g/dl y se puede reanudar una vez que la hb vuelva a estar por encima de este valor-, transaminasas hepáticas. El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos-, medicamentos inmunosupresores no se recomienda la combinación con dmard biológicos u otros inhibidores de la janus quinasa (jak), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. Los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (véase la sección interacciones medicamentosas).-, fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo la vía jak/stat ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección propiedades farmacológicas). Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos.-, los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo in utero a dosis elevadas.-, olumiant® está contraindicado durante el embarazo (ver sección contraindicaciones). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con olumiant® se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.-, lactancia se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche (ver sección propiedades farmacológicas).-, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y olumiant® no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con olumiant® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.-, fertilidad los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina (ver sección propiedades farmacológicas).-, efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas la influencia de olumiant® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión Proposed TC v4.0 (25Nov21) allegado mediante radicado No. 20211269751
- Información para prescribir versión Proposed TC v4.0 (25Nov21) allegado mediante radicado No. 20211269751

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado OLUMIANT.

Posología

Artritis Reumatoide

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Dermatitis Atópica

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis (ver sección: Propiedades Farmacodinámicas)

OLUMIANT puede ser usado con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Olumiant puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos (ver sección: Propiedades Farmacodinámicas). También pueden ser usados inhibidores de calcineurina tópicos, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Inicio del Tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANT se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección *Posología y Modo de Administración*). Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANT no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) (ver sección *Reacciones Adversas*). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo (ver sección Reacciones Adversas). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib (ver sección Reacciones Adversas).

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con OLUMIANT hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con OLUMIANT se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 7. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (véase la sección Interacciones Medicamentosas).

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes (véase la sección Interacciones Medicamentosas).

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamentos (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OLUMIANT en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con OLUMIANT incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide, excepto el aumento de colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zóster fue muy rara.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Reumatoide

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960 pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Dermatitis atópica

Un total de 2.531 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 2.247 pacientes-años de exposición. De estos, 1.106 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron cinco estudios controlados con placebo (489 pacientes con 4 mg una vez al día y 743 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo en hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 8. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las frecuencias en la Tabla 5 están basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis ^f Infecciones del tracto urinario Neumonía ^d	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^{a, d}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^d Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{a, d}	Aumento de AST ≥3 x LSN ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^e	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema de la cara, Urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^{a, c}	Aumento de peso

- Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).
- La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.
- La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa > 5 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en artritis reumatoide, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.
- La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10⁹ células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u OLUMIANT solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con OLUMIANT fue del 0.8%.

En ensayos controlados en artritis reumatoide de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de dolor abdominal en los estudios en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

Artritis Reumatoide

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con OLUMIANT en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para OLUMIANT en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u OLUMIANT solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con OLUMIANT (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANT, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 155 con OLUMIANT 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron infecciones en 31,5%,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



29,8% y 24,2 % pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para OLUMIANT 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5% frente a 14,1%), infecciones del tracto urinario (2,0% frente a 0,8%), gastroenteritis (1,2% frente a 0,5%), herpes simple (6,1% frente a 2,7%), herpes zoster (0% frente a 0,3%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue similar a la observada de manera global en pacientes con artritis reumatoide, excepto la neumonía, que fue poco frecuente y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con OLUMIANT 4 mg (3.4%) que con placebo (4.4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados en artritis reumatoide hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes naïve, la combinación de OLUMIANT con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u OLUMIANT solo (1,9% y 1,3%).

En estudios controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.2% y 0.5% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, en comparación con 0.8% y 0.8% respectivamente de pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, la mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

En ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos con dermatitis atópica, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52. No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones dosis-respuesta en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para OLUMIANT 4mg vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Artritis reumatoide: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 20,7 % vs. 10,0 %, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Artritis reumatoide: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 13,2 % vs 6,3 %, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Artritis reumatoide: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 25,3 % vs. 14,7 %, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Artritis reumatoide: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 0,7 % vs. 0,8 %, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos (> 5 x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK ≥ 5 x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) de forma dependiente de la dosis en 3.3%, 2.5% y 1.9% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,2% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un $\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de OLUMIANT y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 0.6% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.

No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda. (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0-∞) de baricitinib sin cambio en su $t_{máx}$ o $C_{máx}$. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección Posología y Modo de Administración). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta 06 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.1.1.4 recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado OLUMIANT.

Posología

Artritis Reumatoide

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Dermatitis Atópica

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis (ver sección: Propiedades Farmacodinámicas)

OLUMIANT puede ser usado con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Olumiant puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos (ver sección: Propiedades Farmacodinámicas). También pueden ser usados inhibidores de calcineurina tópicos, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Inicio del Tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver sección Interacciones Medicamentosas).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANT se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección Posología y Modo de Administración). Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANT no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente (ver sección Posología y Modo de Administración).

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) (ver sección Reacciones Adversas). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo (ver sección Reacciones Adversas). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib (ver sección Reacciones Adversas).

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con OLUMIANT hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con OLUMIANT

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 7. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (véase la sección Interacciones Medicamentosas).

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes (véase la sección Interacciones Medicamentosas).

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OLUMIANT en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con OLUMIANT incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide, excepto el aumento de colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zóster fue muy rara.

Tabla de reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2.960 pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Dermatitis atópica

Un total de 2.531 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 2.247 pacientes-años de exposición. De estos, 1.106 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron cinco estudios controlados con placebo (489 pacientes con 4 mg una vez al día y 743 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo en hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 8. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las frecuencias en la Tabla 5 están basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis ^f Infecciones del tracto urinario Neumonía ^d	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^{a, d}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^d Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{a, d}	Aumento de AST ≥3 x LSN ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^e	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema de la cara, Urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^{a, c}	Aumento de peso

- e. Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).
- f. La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.
- g. La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa > 5 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en artritis reumatoide, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.
- h. La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10⁹ células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u OLUMIANT solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con OLUMIANT fue del 0.8%.

En ensayos controlados en artritis reumatoide de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de dolor abdominal en los estudios en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

Infecciones

Artritis Reumatoide

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con OLUMIANT en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para OLUMIANT en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u OLUMIANT solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con OLUMIANT (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANT, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 155 con OLUMIANT 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infecciones en 31,5%, 29,8% y 24,2 % pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para OLUMIANT 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5% frente a 14,1%), infecciones del tracto urinario (2,0% frente a 0,8%), gastroenteritis (1,2% frente a 0,5%), herpes simple (6,1% frente a 2,7%), herpes zoster (0% frente a 0,3%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue similar a la observada de manera global en pacientes con artritis reumatoide, excepto la neumonía, que fue poco frecuente y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con OLUMIANT 4 mg (3.4%) que con placebo (4.4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados en artritis reumatoide hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes naïve, la combinación de OLUMIANT con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u OLUMIANT solo (1,9% y 1,3%).

En estudios controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.2% y 0.5% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, en comparación con 0.8% y 0.8% respectivamente de pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, la mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos con dermatitis atópica, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52. No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones dosis-respuesta en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para OLUMIANT 4mg vs. placebo:

- **Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/l:**
 - Artritis reumatoide: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 20,7 % vs. 10,0 %, respectivamente
- **Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/l:**
 - Artritis reumatoide: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 13,2 % vs 6,3 %, respectivamente
- **Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/l:**
 - Artritis reumatoide: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 25,3 % vs. 14,7 %, respectivamente
- **Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/l:**
 - Artritis reumatoide: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
 - Dermatitis atópica: 0,7 % vs. 0,8 %, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos (> 5 x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las elevaciones de CPK ≥ 5 x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos (> 5 x LSN) de forma dependiente de la dosis en 3.3%, 2.5% y 1.9% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,2% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de OLUMIANT y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 0.6% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.

No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda. (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0-∞) de baricitinib sin cambio en su tmáx o C_{máx}. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibitor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección Posología y Modo de Administración). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibitor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibitor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos.

Transportadores In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Proposed TC v4.0 (25Nov21) y la información para prescribir versión Proposed TC v4.0 (25Nov21) allegados mediante radicado No. 20211269751.

3.1.9.11 BETAMETASONA INYECTABLE X 8 MG/ 2 ML BETAMETASONA INYECTABLE X 4 MG / ML

Expediente : 19946107 / 19943961
Radicado : 20211271396 / 20211271392
Fecha : 06/12/2021

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : GENFAR S.A

Composición:

- Cada ampolla de dos (2) ml contiene betametasona fosfato disodico (10,526 mg) equivalente a betametasona base 8 mg
- Cada ampolla por 1mL contiene betametasona fosfato disodico 5,263 mg equivalente a betametasona base 4 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Infecciones fungosas sistémicas osteoporosis grave
Psicosis o antecedentes de las mismas.

Advertencias y precauciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos. Úlcera péptica, diabetes mellitus. Embarazo y lactancia.

Betametasona inyectable no debe emplearse cuando existen infecciones sistémicas, a menos de que se emplee terapia anti infecciosa específica.

Los efectos adversos se pueden minimizar usando la dosis efectiva más baja por el mínimo periodo de tiempo, y administrando la dosis requerida diaria como una dosis única en la mañana o, cuando sea posible, como una dosis única en la mañana en días alternos. Se requiere monitoreo frecuente del paciente para titular adecuadamente la dosis contra la actividad de la enfermedad.

Se recomienda precaución con el uso de corticosteroides en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciente debido al riesgo de ruptura miocárdica.

También se recomienda precaución en el uso de corticosteroides en pacientes con Hipotiroidismo o miastenia gravis.

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmune incrementa la susceptibilidad a infecciones y su severidad. Los signos clínicos pueden ser atípicos e infecciones serias como septicemia y tuberculosis pueden ser enmascaradas, llegando a etapas avanzadas antes de ser diagnosticadas.

Se recomienda especial atención a los pacientes con varicela debido a que esta enfermedad, normalmente menor, puede ser fatal en pacientes inmunosuprimidos. Se debe advertir a los pacientes (o los padres de los niños) sin una historia de varicela que deben evitar el contacto cercano con personas infectadas con varicela o herpes zoster y, en caso de estar expuestos, deben buscar atención médica urgente. La inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela zoster (VZIG) es necesaria para los pacientes expuestos y sin inmunización previa, que están recibiendo corticosteroides sistémicos o que los han usado

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en los 3 meses anterior; esta inmunización se debe hacer dentro de los 10 días posteriores a la exposición al virus de la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, la enfermedad requiere cuidado por parte del especialista y tratamiento urgente. No se debe suspender la terapia corticosteroide y la dosis puede requerir aumento.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos a pacientes con respuesta inmune comprometida. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede estar disminuida.

Se debe recomendar a los pacientes tener especial cuidado para evitar exposición a sarampión y buscar atención inmediata si ocurre dicha exposición. Puede requerirse profilaxis con inmunoglobulina normal, por vía intramuscular.

No se deben usar corticosteroides para el manejo de lesiones o derrames cerebrales puesto que es improbable que sea beneficioso e, incluso, puede ser peligroso.

En el tratamiento del edema cerebral debido a algún tumor, puede ocurrir sangrado gastrointestinal, en donde puede ser útil el examen de las heces en su diagnóstico.

Supresión adrenal

La atrofia de la corteza adrenal se desarrolla durante terapias prolongadas y puede persistir años después de terminar el tratamiento.

En pacientes que han recibido más de las dosis fisiológicas de los corticosteroides sistémicos (aproximadamente 1 mg de Betametasona o el equivalente) por más de 3 semanas, no se debe suspender abruptamente el tratamiento. La forma de hacer la reducción de la dosis depende en gran medida de la posibilidad de un relapso de la enfermedad como consecuencia de la reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos. Puede ser necesaria la evaluación clínica de la actividad de la enfermedad durante la suspensión de la terapia. Si es improbable que un relapso de la enfermedad por la suspensión de la terapia corticosteroide pero no hay certeza respecto a la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la dosis del corticosteroide sistémico debe reducirse rápidamente hasta alcanzar las dosis fisiológicas. Una vez se ha alcanzado la dosis equivalente diaria de 1 mg de Betametasona, la reducción de dosis debe ser más lenta para permitir la recuperación del eje HPA.

La suspensión abrupta del tratamiento con corticosteroides sistémicos, que ha durado por lo menos tres semanas, es apropiada si se considera que es poco probable un relapso de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la suspensión abrupta de dosis de hasta 6 mg de Betametasona, o equivalente por 3 semanas es improbable que lleve a supresión clínicamente relevante del eje HPA.

En los siguientes grupos de pacientes, se debe considerar la suspensión gradual de la terapia corticosteroide, incluso después de tratamiento de tres semanas o menos:

- Pacientes que han tenido tratamientos repetidos con corticosteroides sistémicos, particularmente si han sido administrados por más de 3 semanas.
- Cuando se ha prescrito un tratamiento corto después de un año de interrupción de una terapia a largo plazo (meses o años)
- Pacientes que tienen predisposición a insuficiencia de la corteza adrenal, por razones diferentes a terapia corticosteroide exógena.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes que reciben dosis de corticosteroides sistémicos mayores a 6 mg diarios de betametasona (o equivalente).

- Pacientes que toman dosis repetidamente en las noches.

Durante terapias prolongadas, cualquier enfermedad intercurrente, trauma o procedimiento quirúrgico requiere un aumento temporal de la dosis; si los corticosteroides se han interrumpido después de una terapia prolongada, puede que sea necesaria una reintroducción temporal de los mismos.

Precauciones especiales

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con las siguientes condiciones, en las cuales se recomienda monitoreo frecuente del paciente:

- Osteoporosis (las mujeres post-menopáusicas están particularmente en riesgo).
- Hipertensión o falla cardíaca congestiva
- Historia de o existencia de desórdenes afectivos severos
- Diabetes mellitus (o historia familiar de diabetes)
- Historia de tuberculosis o tuberculosis activa
- Glaucoma (o historia familiar de glaucoma)
- Miopatía previa inducida por corticosteroides
- Falla hepática
- Los niveles en sangre de los corticosteroides pueden aumentar, al igual que con otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.
- Insuficiencia renal
- Epilepsia
- Historia de úlcera péptica o úlcera péptica activa
- Queratitis causada por herpes simplex
- Diverticulitis
- Tendencias tromboembólicas o tromboembolismo reciente
- Retención hidrosalina
- Embarazo y lactancia.

Los pacientes deberían llevar tarjetas que permitan identificar que están bajo tratamiento corticosteroide, las cuales dan una guía clara de las precauciones que se deben tomar para minimizar riesgos. En éstas se debe incluir detalles del médico que prescribe el medicamento, el medicamento que se está consumiendo, la dosis y la duración del tratamiento.

Los pacientes o sus cuidadores deben ser alertados acerca de las reacciones adversas psiquiátricas potencialmente severas que pueden ocurrir con el uso de corticosteroides sistémicos (ver sección 4,8). Los síntomas normalmente aparecen después de unos pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. El riesgo puede ser mayor con dosis altas/exposición sistémica, aunque las dosis no permiten predecir la aparición, tipo, severidad o duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones desaparecen después de una reducción de la dosis o de la suspensión del tratamiento, aunque puede que se requiera tratamiento específico. Se debe informar a los pacientes o sus cuidadores que deben buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos preocupantes,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



especialmente si aparece depresión o ideas suicidas. Los pacientes o sus cuidadores también deben estar alertas a posibles perturbaciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción/suspensión de esteroides sistémicos, aunque tales reacciones no han sido reportadas frecuentemente.

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historia previa o existente de desórdenes afectivos severos, bien sea en ellos mismos en sus familiares en primer grado.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, debe considerarse su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

Las vías de administración aprobadas para Betametasona inyectable 4 mg/ml, 8 mg/2 mL son intramuscular e intravenosa. No emplee otras vías no indicadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

Uso en niños

Se recomienda precaución en niños debido a que ellos son más susceptibles a toxicidad sistémica por Betametasona.

Los corticosteroides causan retardo del crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, el cual está relacionado con la dosis y puede ser irreversible. El tratamiento se debe limitar a la dosis mínima por el periodo de tiempo más corto que sea posible. Para minimizar la supresión del eje HPA y el retardo del crecimiento, se debe considerar administrar una única dosis en días alternos.

Tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en recién nacidos prematuros, se ha notificado miocardiopatía hipertrófica. Se deben realizar ecocardiogramas para controlar la estructura y la función del miocardio en los niños que reciben glucocorticosteroides por vía sistémica.

Uso en ancianos

Los efectos adversos comunes de los corticosteroides sistémicos pueden estar asociados a consecuencias más serias en ancianos, especialmente en pacientes con osteoporosis, hipertensión, hipokalemia, diabetes, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere supervisión clínica para evitar reacciones que amenazan la vida.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sodio.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva información para embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad para conducir Embarazo

La habilidad de los corticosteroides de cruzar la placenta varía entre fármacos, sin embargo, la Betametasona cruza rápidamente la placenta. La administración de corticosteroides en animales embarazados puede causar anomalías en el desarrollo fetal incluyendo paladar hendido, retardo del crecimiento intrauterino y efectos en el crecimiento y desarrollo cerebral. No hay evidencia que los corticosteroides aumenten la incidencia de anomalías congénitas, como paladar/labio hendido en el hombre. Sin embargo, cuando se administra por periodos prolongados de tiempo o de forma repetida durante el embarazo, los corticosteroides pueden aumentar el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino. En teoría, puede ocurrir hipoadrenalismo en el recién nacido después de la exposición prenatal a corticosteroides, pero esta condición normalmente desaparece espontáneamente después del nacimiento y rara vez es clínicamente importante. Se han reportado casos de hipertrofia del miocardio y reflujo gastroesofágico asociados a exposición en el útero a Betametasona.

Como con todos los fármacos, los corticosteroides sólo deben ser prescritos cuando los beneficios para la madre y el niño superan los riesgos. Cuando los corticosteroides son esenciales, las pacientes con embarazos normales pueden ser tratadas como si no estuvieran en estado de gravidez.

Pacientes con pre-eclampsia o retención de fluidos requieren monitoreo cercano.

Betametasona, administrada sistémicamente a una mujer durante el embarazo puede llevar a supresión transitoria de los parámetros de ritmo cardíaco y actividades biofísicas que son ampliamente usadas para valorar el estado fetal. Estas características pueden incluir una reducción de los movimientos respiratorios fetales, movimientos corporales y ritmo cardíaco.

Lactancia

Los corticosteroides pueden pasar a la leche materna, aunque no hay datos disponibles para Betametasona. Los niños de madres que toman altas dosis de corticosteroides sistémicos durante largos periodos de tiempo pueden tener cierto grado de supresión adrenal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No son relevantes.

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 / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CO_Betametasona_Sol.-Iny._4mg-mL- 8mg-2mL_PIL_L Fecha de revisión: 25 de noviembre del 2021

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CO_Betametasona_Sol.-Iny._4mg-mL- 8mg-2mL_Pi_L Fecha de revisión: 25 de noviembre del 2021

Nueva dosificación

Forma de administración

Betametasona solución inyectable puede ser administrada mediante inyección intravenosa lenta, inyección intramuscular profunda o mediante infusión intravenosa.

La dosis varía según el diagnóstico, la gravedad de la afección, el pronóstico, la respuesta del paciente y la tolerancia al tratamiento.

Inyecciones intravenosas o intramusculares

Emergencia: inyección venosa directa o infusión de 1 a 5 ampollas, renovable en 24 horas en adultos. Esta dosis puede eventualmente aumentarse.

Niños: 0.1 a 0.3 mg/kg/24 horas

Después del período de emergencia, disminuya la dosis durante 24 a 48 horas mediante inyecciones intravenosas o intramusculares.

Tomar el control con comprimidos tan pronto como sea posible el uso oral.

Nuevas contraindicaciones

Este medicamento generalmente está contraindicado en las siguientes situaciones (sin embargo, no existe una contraindicación absoluta para la terapia con corticosteroides de indicación vital):

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 5.1
- cualquier estado infeccioso, excluidas las indicaciones especificadas (ver sección 4.1);
- ciertos virus en evolución (incluyendo hepatitis, herpes, varicela, culebrilla);
- estados psicóticos aún no controlados por el tratamiento;
- vacunas vivas;
- hipersensibilidad a la betametasona, corticosteroides o cualquiera de los componentes;
- trastornos hemorrágicos, tratamiento anticoagulante en curso en caso de inyección intramuscular.
- Psicosis o antecedentes de las mismas.

Por lo general, no se recomienda este medicamento en combinación con medicamentos no antiarrítmicos, que administran torsades de pointes (ver sección 3.5).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones o advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos. Úlcera péptica, diabetes mellitus, embarazo y lactancia.

Betametasona inyectable no debe emplearse cuando existen infecciones sistémicas, a menos de que se emplee terapia antiinfecciosa específica.

Los efectos adversos se pueden minimizar usando la dosis efectiva más baja por el mínimo periodo de tiempo, y administrando la dosis requerida diaria como una dosis única en la mañana o, cuando sea posible, como una dosis única en la mañana en días alternos. Se requiere monitoreo frecuente del paciente para titular adecuadamente la dosis contra la actividad de la enfermedad.

Se recomienda precaución con el uso de corticosteroides en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciente debido al riesgo de ruptura miocárdica.

También se recomienda precaución en el uso de corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo o miastenia gravis.

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmune incrementa la susceptibilidad a infecciones y su severidad. Los signos clínicos pueden ser atípicos e infecciones serias como septicemia y tuberculosis pueden ser enmascaradas, llegando a etapas avanzadas antes de ser diagnosticadas.

Se recomienda especial atención a los pacientes con varicela debido a que esta enfermedad, normalmente menor, puede ser fatal en pacientes inmunosuprimidos. Se debe advertir a los pacientes (o los padres de los niños) sin una historia de varicela que deben evitar el contacto cercano con personas infectadas con varicela o herpes zoster y, en caso de estar expuestos, deben buscar atención médica urgente. La inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela zoster (VZIG) es necesaria para los pacientes expuestos y sin inmunización previa, que están recibiendo corticosteroides sistémicos o que los han usado en los 3 meses anterior; esta inmunización se debe hacer dentro de los 10 días posteriores a la exposición al virus de la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, la enfermedad requiere cuidado por parte del especialista y tratamiento urgente. No se debe suspender la terapia corticosteroide y la dosis puede requerir aumento.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos a pacientes con respuesta inmune comprometida. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede estar disminuida.

Se debe recomendar a los pacientes tener especial cuidado para evitar exposición a sarampión y buscar atención inmediata si ocurre dicha exposición. Puede requerirse profilaxis con inmunoglobulina normal, por vía intramuscular.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se deben usar corticosteroides para el manejo de lesiones o derrames cerebrales puesto que es improbable que sea beneficioso e, incluso, puede ser peligroso.

En el tratamiento del edema cerebral debido a algún tumor, puede ocurrir sangrado gastrointestinal, en donde puede ser útil el examen de las heces en su diagnóstico.

Supresión adrenal

La atrofia de la corteza adrenal se desarrolla durante terapias prolongadas y puede persistir años después de terminar el tratamiento.

En pacientes que han recibido más de las dosis fisiológicas de los corticosteroides sistémicos (aproximadamente 1 mg de betametasona o el equivalente) por más de 3 semanas, no se debe suspender abruptamente el tratamiento. La forma de hacer la reducción de la dosis depende en gran medida de la posibilidad de un relapso de la enfermedad como consecuencia de la reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos. Puede ser necesaria la evaluación clínica de la actividad de la enfermedad durante la suspensión de la terapia. Si es improbable que un relapso de la enfermedad por la suspensión de la terapia corticosteroide pero no hay certeza respecto a la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la dosis del corticosteroide sistémico debe reducirse rápidamente hasta alcanzar las dosis fisiológicas. Una vez se ha alcanzado la dosis equivalente diaria de 1 mg de betametasona, la reducción de dosis debe ser más lenta para permitir la recuperación del eje HPA.

La suspensión abrupta del tratamiento con corticosteroides sistémicos, que ha durado por lo menos tres semanas, es apropiada si se considera que es poco probable un relapso de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la suspensión abrupta de dosis de hasta 6 mg de betametasona, o equivalente por 3 semanas es improbable que lleve a supresión clínicamente relevante del eje HPA. En los siguientes grupos de pacientes, se debe considerar la suspensión gradual de la terapia corticosteroide, incluso después de tratamiento de tres semanas o menos:

- Pacientes que han tenido tratamientos repetidos con corticosteroides sistémicos, particularmente si han sido administrados por más de 3 semanas.
- Cuando se ha prescrito un tratamiento corto después de un año de interrupción de una terapia a largo plazo (meses o años)
- Pacientes que tienen predisposición a insuficiencia de la corteza adrenal, por razones diferentes a terapia corticosteroide exógena.
- Pacientes que reciben dosis de corticosteroides sistémicos mayores a 6 mg diarios de betametasona (o equivalente).
- Pacientes que toman dosis repetidamente en las noches.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante terapias prolongadas, cualquier enfermedad intercurrente, trauma o procedimiento quirúrgico requiere un aumento temporal de la dosis; si los corticosteroides se han interrumpido después de una terapia prolongada, puede que sea necesaria una reintroducción temporal de los mismos.

En caso de úlcera péptica, la terapia con corticosteroides no está contraindicada si se combina la terapia antiulcerosa. En caso de antecedentes ulcerosos, se puede prescribir tratamiento con corticosteroides, con seguimiento clínico y si es necesario después de la endoscopia. En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de corticosteroides pueden aumentar, como ocurre con otras sustancias metabolizadas en el hígado. En caso de hipotiroidismo o cirrosis hepática, se puede potenciar el efecto de los glucocorticoides. El uso de corticosteroides requiere una monitorización especialmente adecuada, especialmente en ancianos y en casos de colitis ulcerosa (riesgo de perforación), diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, osteoporosis, miastenia gravis. Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía o incluso la rotura de tendones (excepcional). Este riesgo aumenta cuando se prescribe conjuntamente con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón. Debido al riesgo de retención de líquidos, se debe tener precaución, especialmente cuando se administran corticosteroides a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Durante tratamientos prolongados, a dosis elevadas, en caso de deterioro del equilibrio electrolítico, se recomienda ajustar la ingesta de sodio y potasio.

Precauciones especiales

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con las siguientes condiciones, en las cuales se recomienda monitoreo frecuente del paciente:

- Osteoporosis (las mujeres post-menopáusicas están particularmente en riesgo).
- Hipertensión o falla cardíaca congestiva
- Historia de o existencia de desórdenes afectivos severos
- Diabetes mellitus (o historia familiar de diabetes)
- Historia de tuberculosis o tuberculosis activa
- Glaucoma (o historia familiar de glaucoma)
- Miopatía previa inducida por corticosteroides
- Falla hepática – los niveles en sangre de los corticosteroides pueden aumentar, al igual que con otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.
- Insuficiencia renal
- Epilepsia
- Historia de úlcera péptica o úlcera péptica activa
- Queratitis causada por herpes simplex
- Diverticulitis
- Tendencias tromboembólicas o tromboembolismo reciente
- Retención hidrosalina
- Embarazo y lactancia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deberían llevar tarjetas que permitan identificar que están bajo tratamiento corticosteroide, las cuales dan una guía clara de las precauciones que se deben tomar para minimizar riesgos. En éstas se debe incluir detalles del médico que prescribe el medicamento, el medicamento que se está consumiendo, la dosis y la duración del tratamiento.

Los pacientes o sus cuidadores deben ser alertados acerca de las reacciones adversas psiquiátricas potencialmente severas que pueden ocurrir con el uso de corticosteroides sistémicos (ver sección 4.8). Los síntomas normalmente aparecen después de unos pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. El riesgo puede ser mayor con dosis altas/exposición sistémica, aunque las dosis no permiten predecir la aparición, tipo, severidad o duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones desaparecen después de una reducción de la dosis o de la suspensión del tratamiento, aunque puede que se requiera tratamiento específico. Se debe informar a los pacientes o sus cuidadores que deben buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si aparece depresión o ideas suicidas. Los pacientes o sus cuidadores también deben estar alertas a posibles perturbaciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción/suspensión de esteroides sistémicos, aunque tales reacciones no han sido reportadas frecuentemente.

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historia previa o existente de desórdenes afectivos severos, bien sea en ellos mismos en sus familiares en primer grado.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, debe considerarse su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado el síndrome de lisis tumoral (TLS) en pacientes con neoplasias hematológicas después del uso de betametasona solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de TLS, como los pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas (ver sección de reacciones adversas).

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las vías de administración aprobadas para betametasona inyectable 4 mg/mL, 8 mg/2 mL son intramuscular e intravenosa. No emplee otras vías no indicadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

Uso en niños

Se recomienda precaución en niños debido a que ellos son más susceptibles a toxicidad sistémica por betametasona.

Los corticosteroides causan retardo del crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, el cual está relacionado con la dosis y puede ser irreversible. El tratamiento se debe limitar a la dosis mínima por el periodo de tiempo más corto que sea posible. Para minimizar la supresión del eje HPA y el retardo del crecimiento, se debe considerar administrar una única dosis en días alternos.

Tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en recién nacidos prematuros, se ha notificado miocardiopatía hipertrófica. Se deben realizar ecocardiogramas para controlar la estructura y la función del miocardio en los niños que reciben glucocorticosteroides por vía sistémica.

Uso en ancianos

Los efectos adversos comunes de los corticosteroides sistémicos pueden estar asociados a consecuencias más serias en ancianos, especialmente en pacientes con osteoporosis, hipertensión, hipokalemia, diabetes, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere supervisión clínica para evitar reacciones que amenazan la vida.

Cuando suspendemos la administración de un corticosteroide después de un largo tiempo de uso esto debe hacerse manera gradual.

El riesgo asociado con la suspensión repentina puede exacerbar o producir una recurrencia de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

Síndrome de abstinencia de esteroides puede presentarse con un amplio rango de signos y síntomas, sin embargo, los síntomas típicos pueden incluir fiebre, anorexia, náuseas, letargo, malestar, artralgia, descamación de la piel, debilidad, hipotensión y pérdida de peso.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla, lo que significa que es esencialmente "libre de sodio".

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

La incidencia de efectos adversos predecibles, incluyendo supresión del eje HPA se correlaciona con la potencia relativa del fármaco, la dosis, el tiempo de administración y la duración del tratamiento. En la siguiente tabla se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	No conocida	Aumento de la susceptibilidad y severidad de las infecciones con supresión de los signos y síntomas clínicos, infecciones oportunistas, recurrencia de tuberculosis latente.
Trastornos endocrinos	No conocida	Supresión del eje HPA, supresión del crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, irregularidades menstruales y amenorrea. Crisis de feocromocitoma.
Aplicación de corticosteroides sistémicos (solos o en combinación)	Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia esteroides.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Facies cushingoide, hirsutismo, aumento de peso, deterioro de la tolerancia a carbohidratos con mayores requerimientos de terapia antidiabética.* Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		asociación con betametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias hematológicas.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Se han reportado un amplio rango de reacciones psiquiátricas**
Trastornos oculares	No conocida	Aumento de la presión intraocular, glaucoma, papiloedema, cataratas subcapsulares posteriores, adelgazamiento escleral o corneal, exacerbación de enfermedades oftálmicas virales o fúngicas, coriorretinopatía, visión borrosa.
Trastornos cardíacos	No conocida	Ruptura de miocardio después de un infarto de miocardio reciente. Miocardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros.
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Distensión abdominal, ulceración esofágica, náuseas, dispepsia, ulceración péptica con perforación y hemorragia, pancreatitis aguda, candidiasis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Problemas de cicatrización, atrofia de la piel, hematomas, telangiectasia, estrías, acné, síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Osteoporosis, fracturas de vértebras y de huesos largos, osteonecrosis avascular, ruptura de tendones, miopatía proximal.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	No conocida	Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. Leucocitosis, tromboembolismo, malestar, hipo.
Sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica, urticaria, dermatitis alérgica
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Aumento de la presión intracraneal, edema papilar, hipertensión intracraneal benigna, mareos, dolor de cabeza
Trastornos de los órganos reproductivos y de la mama	No conocida	Irregularidades menstruales
Trastornos vasculares	No conocida	Hipertensión (en pacientes predispuestos, debido al efecto de los corticosteroides sobre el equilibrio electrolítico)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Hipo

* Balance negativo de proteínas, nitrógeno y calcio. Aumento del apetito. Hiperhidrosis, aumento de la concentración en sangre de lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad. Alteraciones de fluidos y electrolitos (retención de sodio y agua, hipertensión, pérdida de potasio, alcalosis hipokalémica).

** Incluyendo desórdenes afectivos (tales como irritabilidad, euforia, depresión y cambios de humor y pensamientos suicidas), reacciones psicóticas (incluyendo manía, delirios, alucinaciones y agravamiento de la esquizofrenia), alteraciones del comportamiento, irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño y disfunción cognitiva, incluyendo confusión y amnesia. Las reacciones son comunes y pueden ocurrir tanto en adultos como en niños. En adultos, la frecuencia de estas reacciones se ha estimado entre 5 y 6%. Se han reportado efectos psicológicos por la suspensión de la terapia corticoesteroide; se desconoce la frecuencia. Dependencia psicológica. Aumento de la presión intracraneal con papiledema en niños (pseudotumour cerebri), generalmente después del retiro del tratamiento. Agravación de la epilepsia.

Signos y síntomas de suspensión del tratamiento

Una reducción muy rápida de la dosis de corticosteroides después de un tratamiento prolongado puede llevar a insuficiencia adrenal aguda, hipotensión y muerte.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede ocurrir un “síndrome de retirada” que incluye fiebre, mialgia, artralgia, rinitis, conjuntivitis, nódulos cutáneos dolorosos y con picazón, y pérdida de peso.

Nuevas interacciones

Asociaciones no recomendadas

- Sultoprida

Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, incluyendo torsades de pointes.

- Vacunas vivas atenuadas

Riesgo de enfermedad generalizada posiblemente mortal. Este riesgo aumenta en sujetos ya inmunocomprometidos por la enfermedad subyacente.

Usar una vacuna inactivada cuando exista (poliomielitis).

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

- Ácido acetilsalicílico por vía general (y, por extrapolación, otros salicilatos)

Disminución de la salicilemia durante el tratamiento con corticosteroides y riesgo de sobredosis de salicilatos después de la interrupción (aumento de la eliminación de salicilatos por corticosteroides).

Ajustar las dosis de salicilato durante la combinación y después de la interrupción del tratamiento con corticosteroides.

- Medicamentos que pueden dar torsades de pointes (excepto sultoprida)

Corregir cualquier hipopotasemia antes de administrar el producto y realizar monitorización clínica y electrocardiográfica. Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, incluyendo torsades de pointes.

- Anticoagulantes orales

Posible impacto de la terapia con corticosteroides en el metabolismo del anticoagulante oral y en el de los factores de coagulación. Riesgo hemorrágico específico de la terapia con corticosteroides (mucosa digestiva, fragilidad vascular) en dosis altas o en tratamiento prolongado durante más de 10 días.

Cuando la combinación esté justificada, refuerce la vigilancia: control biológico el día 8, luego cada 15 días durante la terapia con corticosteroides y después de la interrupción.

- Otros agentes hipopotasémicos

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorización del potasio sérico con, si es necesario, corrección a tener en cuenta, en particular, en caso de terapia con digitálicos

- Digitálicos

Hipopotasemia que promueve los efectos tóxicos de los digitálicos.

Corregir previamente cualquier hipopotasemia y realizar monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

- Heparinas (vía parenteral)

Agravamiento por heparina del riesgo de hemorragia específica del tratamiento con corticosteroides (mucosa digestiva, fragilidad vascular) en dosis altas o en tratamiento prolongado durante más de 10 días.

La asociación debe estar justificada, fortalecer la supervisión.

- Anticonvulsivos Inductores enzimáticos

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de los corticosteroides al aumentar su metabolismo hepático. Las consecuencias son particularmente importantes en Addisonianos y en caso de trasplante.

Monitorización clínica y biológica, adaptación de la dosis de corticoides durante el tratamiento con el inductor y tras la interrupción.

- Insulina, metformina, sulfanilamidas hipoglucemiantes

Elevación del azúcar en la sangre con a veces cetoacidosis (disminución de la tolerancia a los carbohidratos por los corticosteroides).

Prevenir al paciente y fortalecer la automonitoreo glucémica, especialmente al inicio del tratamiento. Posiblemente ajustar la dosis del fármaco antidiabético durante el tratamiento con corticosteroides y después de la interrupción.

- Isoniazida (descrita para la prednisolona)

Disminución de las concentraciones plasmáticas de isoniazida. Mecanismo invocado: aumento del metabolismo hepático de la isoniazida y disminución del de los glucocorticoides.

Seguimiento clínico y biológico.

El efecto de los corticosteroides puede aumentar con ritonavir y ketoconazol.

Puede ser necesario cambiar o, en general, disminuir la dosis de anticoagulantes administrados simultáneamente.

Asociaciones a tener en cuenta

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Antihipertensivos, excepto betabloqueantes

Disminución del efecto antihipertensivo (retención hidrosódica de corticosteroides).

- Interferón alfa

Riesgo de inhibición de la acción del interferón.

- Curares no despolarizantes

Riesgo de miopatía grave, reversible después de un retraso posiblemente largo (varios meses).

- Fluoroquinolonas

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, o incluso rotura de tendón (excepcional), especialmente en pacientes que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que lo atinente a dosificación, es necesario que le interesado incluya la dosis recomendada para adultos que está entre 4 y 20 mg /24 horas y (es inapropiado mencionar el número máximo de ampollas si este no concuerdan con la posología máxima recomendada), ya que el producto de la referencia tiene dos concentraciones: 4 y 8 mg, por consiguiente, se recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Forma de administración

Betametasona solución inyectable puede ser administrada mediante inyección intravenosa lenta, inyección intramuscular profunda o mediante infusión intravenosa.

La dosis varía según el diagnóstico, la gravedad de la afección, el pronóstico, la respuesta del paciente y la tolerancia al tratamiento.

Inyecciones intravenosas o intramusculares

Emergencia: inyección venosa directa o infusión de 4 a 20 mg, renovable en 24 horas en adultos. Esta dosis puede eventualmente aumentarse.

Niños: 0.1 a 0.3 mg/kg/24 horas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después del período de emergencia, disminuya la dosis durante 24 a 48 horas mediante inyecciones intravenosas o intramusculares.

Tomar el control con comprimidos tan pronto como sea posible el uso oral.

Nuevas contraindicaciones

Este medicamento generalmente está contraindicado en las siguientes situaciones (sin embargo, no existe una contraindicación absoluta para la terapia con corticosteroides de indicación vital):

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 5.1
- cualquier estado infeccioso, excluidas las indicaciones especificadas (ver sección 4.1);
- ciertos virus en evolución (incluyendo hepatitis, herpes, varicela, culebrilla);
- estados psicóticos aún no controlados por el tratamiento;
- vacunas vivas;
- hipersensibilidad a la betametasona, corticosteroides o cualquiera de los componentes;
- trastornos hemorrágicos, tratamiento anticoagulante en curso en caso de inyección intramuscular.
- Psicosis o antecedentes de las mismas.

Por lo general, no se recomienda este medicamento en combinación con medicamentos no antiarrítmicos, que administran torsades de pointes (ver sección 3.5).

Nuevas precauciones o advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen fármacos quimioterapéuticos. Úlcera péptica, diabetes mellitus, embarazo y lactancia.

Betametasona inyectable no debe emplearse cuando existen infecciones sistémicas, a menos de que se emplee terapia antiinfecciosa específica.

Los efectos adversos se pueden minimizar usando la dosis efectiva más baja por el mínimo periodo de tiempo, y administrando la dosis requerida diaria como una dosis única en la mañana o, cuando sea posible, como una dosis única en la mañana en días alternos. Se requiere monitoreo frecuente del paciente para titular adecuadamente la dosis contra la actividad de la enfermedad.

Se recomienda precaución con el uso de corticosteroides en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciente debido al riesgo de ruptura miocárdica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se recomienda precaución en el uso de corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo o miastenia gravis.

La supresión de la respuesta inflamatoria y de la función inmune incrementa la susceptibilidad a infecciones y su severidad. Los signos clínicos pueden ser atípicos e infecciones serias como septicemia y tuberculosis pueden ser enmascaradas, llegando a etapas avanzadas antes de ser diagnosticadas.

Se recomienda especial atención a los pacientes con varicela debido a que esta enfermedad, normalmente menor, puede ser fatal en pacientes inmunosuprimidos. Se debe advertir a los pacientes (o los padres de los niños) sin una historia de varicela que deben evitar el contacto cercano con personas infectadas con varicela o herpes zoster y, en caso de estar expuestos, deben buscar atención médica urgente. La inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela zoster (VZIG) es necesaria para los pacientes expuestos y sin inmunización previa, que están recibiendo corticosteroides sistémicos o que los han usado en los 3 meses anterior; esta inmunización se debe hacer dentro de los 10 días posteriores a la exposición al virus de la varicela. Si se confirma el diagnóstico de varicela, la enfermedad requiere cuidado por parte del especialista y tratamiento urgente. No se debe suspender la terapia corticosteroide y la dosis puede requerir aumento.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos a pacientes con respuesta inmune comprometida. La respuesta de los anticuerpos a otras vacunas puede estar disminuida.

Se debe recomendar a los pacientes tener especial cuidado para evitar exposición a sarampión y buscar atención inmediata si ocurre dicha exposición. Puede requerirse profilaxis con inmunoglobulina normal, por vía intramuscular.

No se deben usar corticosteroides para el manejo de lesiones o derrames cerebrales puesto que es improbable que sea beneficioso e, incluso, puede ser peligroso.

En el tratamiento del edema cerebral debido a algún tumor, puede ocurrir sangrado gastrointestinal, en donde puede ser útil el examen de las heces en su diagnóstico.

Supresión adrenal

La atrofia de la corteza adrenal se desarrolla durante terapias prolongadas y puede persistir años después de terminar el tratamiento.

En pacientes que han recibido más de las dosis fisiológicas de los corticosteroides sistémicos (aproximadamente 1 mg de betametasona o el equivalente) por más de 3 semanas, no se debe suspender abruptamente el tratamiento. La forma de hacer la reducción de la dosis depende en gran medida de la posibilidad de un relapso de la enfermedad como consecuencia de la reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos. Puede ser necesaria la evaluación clínica de la actividad de la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad durante la suspensión de la terapia. Si es improbable que un relapso de la enfermedad por la suspensión de la terapia corticosteroide pero no hay certeza respecto a la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la dosis del corticosteroide sistémico debe reducirse rápidamente hasta alcanzar las dosis fisiológicas. Una vez se ha alcanzado la dosis equivalente diaria de 1 mg de betametasona, la reducción de dosis debe ser más lenta para permitir la recuperación del eje HPA.

La suspensión abrupta del tratamiento con corticosteroides sistémicos, que ha durado por lo menos tres semanas, es apropiada si se considera que es poco probable un relapso de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la suspensión abrupta de dosis de hasta 6 mg de betametasona, o equivalente por 3 semanas es improbable que lleve a supresión clínicamente relevante del eje HPA. En los siguientes grupos de pacientes, se debe considerar la suspensión gradual de la terapia corticosteroide, incluso después de tratamiento de tres semanas o menos:

- Pacientes que han tenido tratamientos repetidos con corticosteroides sistémicos, particularmente si han sido administrados por más de 3 semanas.
- Cuando se ha prescrito un tratamiento corto después de un año de interrupción de una terapia a largo plazo (meses o años)
- Pacientes que tienen predisposición a insuficiencia de la corteza adrenal, por razones diferentes a terapia corticosteroide exógena.
- Pacientes que reciben dosis de corticosteroides sistémicos mayores a 6 mg diarios de betametasona (o equivalente).
- Pacientes que toman dosis repetidamente en las noches.

Durante terapias prolongadas, cualquier enfermedad intercurrente, trauma o procedimiento quirúrgico requiere un aumento temporal de la dosis; si los corticosteroides se han interrumpido después de una terapia prolongada, puede que sea necesaria una re-introducción temporal de los mismos.

En caso de úlcera péptica, la terapia con corticosteroides no está contraindicada si se combina la terapia antiulcerosa. En caso de antecedentes ulcerosos, se puede prescribir tratamiento con corticosteroides, con seguimiento clínico y si es necesario después de la endoscopia. En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de corticosteroides pueden aumentar, como ocurre con otras sustancias metabolizadas en el hígado. En caso de hipotiroidismo o cirrosis hepática, se puede potenciar el efecto de los glucocorticoides. El uso de corticosteroides requiere una monitorización especialmente adecuada, especialmente en ancianos y en casos de colitis ulcerosa (riesgo de perforación), diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, osteoporosis, miastenia gravis. Los corticosteroides orales o inyectables pueden promover la aparición de tendinopatía

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o incluso la rotura de tendones (excepcional). Este riesgo aumenta cuando se prescribe conjuntamente con fluoroquinolonas y en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario o que se han sometido a un trasplante de riñón. Debido al riesgo de retención de líquidos, se debe tener precaución, especialmente cuando se administran corticosteroides a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Durante tratamientos prolongados, a dosis elevadas, en caso de deterioro del equilibrio electrolítico, se recomienda ajustar la ingesta de sodio y potasio.

Precauciones especiales

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con las siguientes condiciones, en las cuales se recomienda monitoreo frecuente del paciente:

- **Osteoporosis (las mujeres post-menopáusicas están particularmente en riesgo).**
- **Hipertensión o falla cardíaca congestiva**
- **Historia de o existencia de desórdenes afectivos severos**
- **Diabetes mellitus (o historia familiar de diabetes)**
- **Historia de tuberculosis o tuberculosis activa**
- **Glaucoma (o historia familiar de glaucoma)**
- **Miopatía previa inducida por corticosteroides**
- **Falla hepática – los niveles en sangre de los corticosteroides pueden aumentar, al igual que con otros medicamentos que se metabolizan en el hígado.**
- **Insuficiencia renal**
- **Epilepsia**
- **Historia de úlcera péptica o úlcera péptica activa**
- **Queratitis causada por herpes simplex**
- **Diverticulitis**
- **Tendencias tromboembólicas o tromboembolismo reciente**
- **Retención hidrosalina**
- **Embarazo y lactancia.**

Los pacientes deberían llevar tarjetas que permitan identificar que están bajo tratamiento corticosteroide, las cuales dan una guía clara de las precauciones que se deben tomar para minimizar riesgos. En éstas se debe incluir detalles del médico que prescribe el medicamento, el medicamento que se está consumiendo, la dosis y la duración del tratamiento.

Los pacientes o sus cuidadores deben ser alertados acerca de las reacciones adversas psiquiátricas potencialmente severas que pueden ocurrir con el uso de corticosteroides sistémicos (ver sección 4.8). Los síntomas normalmente aparecen después de unos pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. El riesgo puede ser

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor con dosis altas/exposición sistémica, aunque las dosis no permiten predecir la aparición, tipo, severidad o duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones desaparecen después de una reducción de la dosis o de la suspensión del tratamiento, aunque puede que se requiera tratamiento específico. Se debe informar a los pacientes o sus cuidadores que deben buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si aparece depresión o ideas suicidas. Los pacientes o sus cuidadores también deben estar alertas a posibles perturbaciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción/suspensión de esteroides sistémicos, aunque tales reacciones no han sido reportadas frecuentemente.

Se requiere particular cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historia previa o existente de desórdenes afectivos severos, bien sea en ellos mismos en sus familiares en primer grado.

Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, debe considerarse su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha informado el síndrome de lisis tumoral (TLS) en pacientes con neoplasias hematológicas después del uso de betametasona solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de TLS, como los pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas (ver sección de reacciones adversas).

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con cualquier otro fármaco.

Las vías de administración aprobadas para betametasona inyectable 4 mg/mL, 8 mg/2 mL son intramuscular e intravenosa. No emplee otras vías no indicadas como la epidural ya que se han reportado graves sucesos neurológicos adversos con inyecciones epidurales de corticosteroides, entre ellos: infarto de la médula espinal, paraplejia, tetraplejia, ceguera cortical, derrame cerebral y muerte. No se ha establecido ni eficacia ni seguridad para esta vía.

Uso en niños

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda precaución en niños debido a que ellos son más susceptibles a toxicidad sistémica por betametasona.

Los corticosteroides causan retardo del crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, el cual está relacionado con la dosis y puede ser irreversible. El tratamiento se debe limitar a la dosis mínima por el periodo de tiempo más corto que sea posible. Para minimizar la supresión del eje HPA y el retardo del crecimiento, se debe considerar administrar una única dosis en días alternos.

Tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en recién nacidos prematuros, se ha notificado miocardiopatía hipertrófica. Se deben realizar ecocardiogramas para controlar la estructura y la función del miocardio en los niños que reciben glucocorticosteroides por vía sistémica.

Uso en ancianos

Los efectos adversos comunes de los corticosteroides sistémicos pueden estar asociados a consecuencias más serias en ancianos, especialmente en pacientes con osteoporosis, hipertensión, hipokalemia, diabetes, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere supervisión clínica para evitar reacciones que amenazan la vida.

Cuando suspendemos la administración de un corticosteroide después de un largo tiempo de uso esto debe hacerse manera gradual.

El riesgo asociado con la suspensión repentina puede exacerbar o producir una recurrencia de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

Síndrome de abstinencia de esteroides puede presentarse con un amplio rango de signos y síntomas, sin embargo, los síntomas típicos pueden incluir fiebre, anorexia, náuseas, letargo, malestar, artralgia, descamación de la piel, debilidad, hipotensión y pérdida de peso.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla, lo que significa que es esencialmente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas

La incidencia de efectos adversos predecibles, incluyendo supresión del eje HPA se correlaciona con la potencia relativa del fármaco, la dosis, el tiempo de administración y la duración del tratamiento. En la siguiente tabla se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	No conocida	Aumento de la susceptibilidad y severidad de las infecciones con supresión de los signos y síntomas clínicos, infecciones oportunistas, recurrencia de tuberculosis latente.
Trastornos endocrinos	No conocida	Supresión del eje HPA, supresión del crecimiento en la infancia, niñez y adolescencia, irregularidades menstruales y amenorrea. Crisis de feocromocitoma.
Aplicación de corticosteroides sistémicos (solos o en combinación)	Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia esteroides.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Facies cushingoide, hirsutismo, aumento de peso, deterioro de la tolerancia a carbohidratos con mayores requerimientos de terapia antidiabética.* Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		asociación con betametasona cuando se usa en pacientes con neoplasias hematológicas.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Se han reportado un amplio rango de reacciones psiquiátricas**
Trastornos oculares	No conocida	Aumento de la presión intraocular, glaucoma, papiloedema, cataratas subcapsulares posteriores, adelgazamiento escleral o corneal, exacerbación de enfermedades oftálmicas virales o fúngicas, coriorretinopatía, visión borrosa.
Trastornos cardíacos	No conocida	Ruptura de miocardio después de un infarto de miocardio reciente. Miocardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros.
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Distensión abdominal, ulceración esofágica, náuseas, dispepsia, ulceración péptica con perforación y hemorragia, pancreatitis aguda, candidiasis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Problemas de cicatrización, atrofia de la piel, hematomas, telangiectasia, estrías, acné, síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Osteoporosis, fracturas de vértebras y de huesos largos, osteonecrosis avascular, ruptura de tendones, miopatía proximal.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	No conocida	Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. Leucocitosis, tromboembolismo, malestar, hipo.
Sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica, urticaria, dermatitis alérgica
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Aumento de la presión intracraneal, edema papilar, hipertensión intracraneal benigna, mareos, dolor de cabeza
Trastornos de los órganos reproductivos y de la mama	No conocida	Irregularidades menstruales
Trastornos vasculares	No conocida	Hipertensión (en pacientes predispuestos, debido al efecto de los corticosteroides sobre el equilibrio electrolítico)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Hipo

* Balance negativo de proteínas, nitrógeno y calcio. Aumento del apetito. Hiperhidrosis, aumento de la concentración en sangre de lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad. Alteraciones de fluidos y electrolitos (retención de sodio y agua, hipertensión, pérdida de potasio, alcalosis hipokalémica).

** Incluyendo desórdenes afectivos (tales como irritabilidad, euforia, depresión y cambios de humor y pensamientos suicidas), reacciones psicóticas (incluyendo manía, delirios, alucinaciones y agravamiento de la esquizofrenia), alteraciones del comportamiento, irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño y disfunción cognitiva, incluyendo confusión y amnesia. Las reacciones son comunes y pueden ocurrir tanto en adultos como en niños. En adultos, la frecuencia de estas reacciones se ha estimado entre 5 y 6%. Se han reportado efectos psicológicos por la suspensión de la terapia corticosteroide; se desconoce la frecuencia. Dependencia psicológica. Aumento de la presión intracraneal con papiledema en niños (pseudotumour cerebri), generalmente después del retiro del tratamiento. Agravación de la epilepsia.

Signos y síntomas de suspensión del tratamiento

Una reducción muy rápida de la dosis de corticosteroides después de un tratamiento prolongado puede llevar a insuficiencia adrenal aguda, hipotensión y muerte.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede ocurrir un “síndrome de retirada” que incluye fiebre, mialgia, artralgia, rinitis, conjuntivitis, nódulos cutáneos dolorosos y con picazón, y pérdida de peso.

Nuevas interacciones

Asociaciones no recomendadas

- **Sultoprida**

Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, incluyendo torsades de pointes.

- **Vacunas vivas atenuadas**

Riesgo de enfermedad generalizada posiblemente mortal. Este riesgo aumenta en sujetos ya inmunocomprometidos por la enfermedad subyacente.

Usar una vacuna inactivada cuando exista (poliomielitis).

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

- **Ácido acetilsalicílico por vía general (y, por extrapolación, otros salicilatos)**

Disminución de la salicilemia durante el tratamiento con corticosteroides y riesgo de sobredosis de salicilatos después de la interrupción (aumento de la eliminación de salicilatos por corticosteroides).

Ajustar las dosis de salicilato durante la combinación y después de la interrupción del tratamiento con corticosteroides.

- **Medicamentos que pueden dar torsades de pointes (excepto sultoprida)**

Corregir cualquier hipopotasemia antes de administrar el producto y realizar monitorización clínica y electrocardiográfica. Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, incluyendo torsades de pointes.

- **Anticoagulantes orales**

Posible impacto de la terapia con corticosteroides en el metabolismo del anticoagulante oral y en el de los factores de coagulación. Riesgo hemorrágico específico de la terapia con corticosteroides (mucosa digestiva, fragilidad vascular) en dosis altas o en tratamiento prolongado durante más de 10 días.

Cuando la combinación esté justificada, refuerce la vigilancia: control biológico el día 8, luego cada 15 días durante la terapia con corticosteroides y después de la interrupción.

- **Otros agentes hipopotasémicos**

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorización del potasio sérico con, si es necesario, corrección a tener en cuenta, en particular, en caso de terapia con digitálicos

- **Digitálicos**

Hipopotasemia que promueve los efectos tóxicos de los digitálicos.

Corregir previamente cualquier hipopotasemia y realizar monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

- **Heparinas (vía parenteral)**

Agravamiento por heparina del riesgo de hemorragia específica del tratamiento con corticosteroides (mucosa digestiva, fragilidad vascular) en dosis altas o en tratamiento prolongado durante más de 10 días.

La asociación debe estar justificada, fortalecer la supervisión.

- **Anticonvulsivos Inductores enzimáticos**

Disminución de las concentraciones plasmáticas y eficacia de los corticosteroides al aumentar su metabolismo hepático. Las consecuencias son particularmente importantes en Addisonianos y en caso de trasplante.

Monitorización clínica y biológica, adaptación de la dosis de corticoides durante el tratamiento con el inductor y tras la interrupción.

- **Insulina, metformina, sulfanilamidas hipoglucemiantes**

Elevación del azúcar en la sangre con a veces cetoacidosis (disminución de la tolerancia a los carbohidratos por los corticosteroides).

Prevenir al paciente y fortalecer la automonitoreo glucémica, especialmente al inicio del tratamiento. Posiblemente ajustar la dosis del fármaco antidiabético durante el tratamiento con corticosteroides y después de la interrupción.

- **Isoniazida (descrita para la prednisolona)**

Disminución de las concentraciones plasmáticas de isoniazida. Mecanismo invocado: aumento del metabolismo hepático de la isoniazida y disminución del de los glucocorticoides.

Seguimiento clínico y biológico.

El efecto de los corticosteroides puede aumentar con ritonavir y ketoconazol.

Puede ser necesario cambiar o, en general, disminuir la dosis de anticoagulantes administrados simultáneamente.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Asociaciones a tener en cuenta

- **Antihipertensivos, excepto betabloqueantes**

Disminución del efecto antihipertensivo (retención hidrosódica de corticosteroides).

- **Interferón alfa**

Riesgo de inhibición de la acción del interferón.

- **Curares no despolarizantes**

Riesgo de miopatía grave, reversible después de un retraso posiblemente largo (varios meses).

- **Fluoroquinolonas**

Posible aumento del riesgo de tendinopatía, o incluso rotura de tendón (excepcional), especialmente en pacientes que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides.

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

Para el trámite 20211271396 EXPEDIENTE 19946107 se le solicita al interesado allegar el inserto y la información para prescribir ajustado al presente concepto.

**3.1.9.12 XANAX ® 1,0 MG TABLETAS
XANAX ® 0.5 MG TABLETAS
XANAX ®GOTAS
XANAX 0.25 MG TABLETAS**

Expediente : 41269 / 19928029 / 20060224 / 13874

Radicado : 20211275278 / 20211275281 / 20211275356 / 20211275275

Fecha : 09/12/2021

Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene alprazolam 1mg
- Cada tableta contiene alprazolam 0,5mg
- Cada mL de solución oral contiene alprazolam 0,75 mg
- Cada tableta contiene alprazolam 0,25mg

Forma farmacéutica:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tableta
- tableta
- Solución oral
- tableta

Indicaciones:

Alprozalam está indicado para el tratamiento de: * ansiedad * trastornos de pánico

Contraindicaciones:

Alzaprozam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o cualquier componente de las formulaciones de estos productos, embarazo, lactancia, miastenia gravis y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática,

Nuevas precauciones o advertencias

" resumen de advertencias:

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

puede generar dependencia física y / o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta de las personas dependientes.

" puede producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, consulte a su médico.

" texto extendido de advertencias y precauciones

Advertencias especiales y precauciones de utilización.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debe usar en pacientes sin alternativas de tratamiento, limitando la dosis y duración mínima requerida. Se deben vigilar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

El riesgo aumenta en paciente con riesgo de caída a lo que se adiciona debilidad muscular.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



utilización prolongada. Puede haber un riesgo aumentado en pacientes con uso de varias benzodiacepinas. Se han descrito dependencia a dosis terapéuticas y en pacientes sin ningún riesgo adicionado. Es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. El abuso de medicamentos es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados en consecuencia cuando reciben alprazolam. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Ha habido informes de muertes relacionadas con sobredosis cuando el alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (snc), incluidos los opioides, otras benzodiacepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más pequeña y se debe informar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del medicamento no usado.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Síntomas de retirada:

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiacepinas incluido alprazolam. Los síntomas que pueden presentarse son: cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam. Así como la reaparición de los síntomas aunque más acentuados. Se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Suicidio:

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precaución, con la mínima dosis y tiempo efectivo. En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Reacciones psiquiátrica y paradójica:

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Deben administrarse con precaución extrema en paciente con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurrido varias horas tras la administración del medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

El uso en el embarazo está contraindicado. Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero podría estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado el síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal (disminución de los movimientos fetales, disminución de la frecuencia cardíaca, problemas de succión). Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de alprazolam está contraindicado en madres lactantes. Los niveles de benzodiazepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiazepinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

El uso de alprazolam puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación. Especialmente al inicio del tratamiento o incremento de dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria, o alguna función que requiere atención y concentración hasta comprobar que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. El efecto sedante se puede potenciar al tomar alprazolam en combinación con alcohol.

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
- Información para prescribir versión basada en CDS 11.0 de 20 de Noviembre de 2018_v2 allegada mediante radicado inicial

Nueva dosificación

Alprazolam tabletas (Todas las formulaciones):

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos sicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. Especialmente en ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación.

Alprazolam Solución oral.

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0,75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar el tratamiento.

Interrupción del Tratamiento:

Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta.

Utilización Pediátrica:

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

Posología		
Alprazolam tabletas/ Alprazolam solución oral		
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance. [La dosis media en un estudio multicéntrico grande fue 5,7 ± 2,27 mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología		
Alprazolam tabletas/ Alprazolam solución oral		
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
	divididas	requiere y tolera.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación

Alprazolam tabletas (Todas las formulaciones):

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos sicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. Especialmente en ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación.

Alprazolam Solución oral.

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0,75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar el tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interrupción del Tratamiento:

Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta.

Utilización Pediátrica:

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

Posología		
Alprazolam tabletas/ Alprazolam solución oral		
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance. [La dosis media en un estudio multicéntrico grande fue $5,7 \pm 2,27$ mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se

Posología		
Alprazolam tabletas/ Alprazolam solución oral		
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
	divididas	requiere y tolera.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión basada en CDS 11.0 de 20 de Noviembre de 2018_v2 allegada mediante radicado inicial.

3.1.9.13 ZOLOF® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20194539
Radicado : 20211276945
Fecha : 13/12/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene sertralina hidrocloreuro 22.37 g equivalente a sertralina 20 mg (2 g de sertralina/100 ml de solución)

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años.
- tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños
- (mayores de 6 años).
- tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina
- logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones

- la sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado.
- el uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado
- insuficiencia hepática grave.

El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrсс), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrсс se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo anfetaminas, triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm.

Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamento imao ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina agonistas de la 5-ht, o la planta medicinal de san juan (*hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp).

Se han informado casos de prolongación del qtc y tdp durante el uso postcomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de riesgo para prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del qtc

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o Anti-obsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de isrs, antidepresivos o anti obsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un isrs a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos.

Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para toc, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controladas deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina isrs y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Hay reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas continuaron después de la discontinuación de los isrs.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con isrs, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban isrs, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con isrs o con inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (siadh). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / l han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los isrs e irsn. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor. La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, la memoria deterioro, confusión, debilidad y la inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A causa de la bien establecida comorbilidad entre toc y depresión, trastorno de pánico y depresión, tept y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con toc, trastorno de pánico, tept o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y abc y cmáx aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 ml/min.) O deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 ml/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (abco-24 ó cmáx.) No presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol.

Diabetes / pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con isrs incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y / o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de laboratorio.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/espectrometría de masas.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Los isrs, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en niños y adolescentes.

Existe únicamente evidencia clínica limitada en relación con los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivo y del comportamiento. Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el

Crecimiento y el desarrollo.

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 / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión basados en CDS 26.0 de Mayo de 2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211276945
- Información para prescribir versión basados en CDS 26.0 de Mayo de 2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211276945

Nueva dosificación

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La solución oral de sertralina puede administrarse con o sin alimentos.

La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar (ver sección 6.3 – Precauciones especiales para disposición y otros manejos).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento inicial.

Depresión y TOC.

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales.

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social.

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

Mantenimiento.

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños.

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos.

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Nuevas contraindicaciones

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).
- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral (véanse las secciones 4.4–

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Advertencias especiales y precauciones de uso y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos, y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyendo hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental, son parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (ver Sección 4.3 – Contraindicaciones).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible no selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – Contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, y cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado. (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 – Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C_{máx} aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C_{máx}.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes preexistente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y/o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orde gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia [§] , leucopenia [§] , prueba anormal de la función de plaquetas [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad [†]	Reacción anafilactoide [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética [§] ,	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

				hiperprolactinemia [§] , hipotiroidismo [¶]	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito [¶]		Diabetes mellitus [¶] , hiponatremia [§] , hipoglicemia [¶] , hiperglicemia [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos [¶] , ansiedad [¶] , agitación [¶] , bruxismo [¶] , pesadillas [¶] , disminución de la libido [¶]	Alucinaciones [¶] , agresión [¶] , estado de confusión [¶] , estado de ánimo eufórico [¶]	Trastorno psicótico [¶]	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza [¶]	Hipertonía [¶] , temblores, somnolencia, parestesia [¶]	Síncope [¶] , trastorno extrapiramidal [¶] , contracciones involuntarias de los músculos [¶] , hipoestesia [¶] , hipercinesia [¶] , migraña [¶]	Síndrome serotoninérgico [¶] , coma [¶] , convulsiones [§] , distonía [§] , acatisia [¶]	
Trastornos oculares		Deterioro visual [¶]	Midriasis [¶] , edema periorbital [¶]		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus [¶]			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones [¶]	Taquicardia [¶]	Torsade de Pointes [§] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [¶] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre [§]	
Trastornos vasculares		Sofocos [¶]	Hemorragia [¶] , hipertensión [¶]	Vasocostricción cerebral [§] (incluidos síndromes de vasocostricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos [¶]	Broncoespasmo [¶] , epistaxis [¶]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos [¶] , estreñimiento [¶] , dolor abdominal [¶] , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal [¶]	Pancreatitis [§]	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa [¶] ,	Lesión hepática [§]	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			aumento de la aspartato aminotransferasa [*]		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción [*] , hiperhidrosis	Urticaria [*] , púrpura [*] , prurito [*] , alopecia [*]	Necrólisis epidérmica tóxica [§] , síndrome de Stevens-Johnson [§] , angioedema [§] , erupción exfoliativa [§] , reacción de fotosensibilidad cutánea [§]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia [*]	Espasmos musculares [*]	Rabdomiólisis [§] , trismo [§]	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria [*] , hematuria [*] , incontinencia urinaria [*]	Enuresis [§]	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Trastorno de eyaculación, disfunción sexual, (ver sección 4.4) menstruación irregular [*]		Priapismo [*] , galactorrea [*] , ginecomastia [*]	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho [*] , malestar general [*] , pirexia [*] , astenia [*] , fatiga [*]	Trastornos de la marcha [*] , edema periférico [*]	Edema facial [*] , síndrome de abstinencia a medicamentos [§]	
Pruebas complementarias		Aumento de peso [*]	Disminución de peso [*]	Prueba de laboratorio anormal [*]	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura [*]	

^{*}RAM identificadas después de la comercialización.

[§]=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Nuevas interacciones

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso.

Pimozida.

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antiespasmódicos y antibióticos) (ver secciones 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicamentos, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán.

Se han producido informes raros posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Otros fármacos serotoninérgicos).

Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Síndrome

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros fármacos serotoninérgicos.

Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Warfarina.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o suspende la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6- β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

CYP 2C19.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La solución oral de sertralina puede administrarse con o sin alimentos.

La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar (ver sección 6.3 – Precauciones especiales para disposición y otros manejos).

Tratamiento inicial.

Depresión y TOC.

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales.

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social.

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

Mantenimiento.

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños.

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes.

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos.

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Nuevas contraindicaciones

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral (véanse las secciones 4.4–Advertencias especiales y precauciones de uso y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos, y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyendo hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental, son parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (ver Sección 4.3 – Contraindicaciones).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible no selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – Contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, y cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anomalías de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado. (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 – Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C_{máx} aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C_{máx}.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes preexistente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y/o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodicepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Nuevas reacciones adversas

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia [§] , leucopenia [§] , prueba anormal de la función de plaquetas [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad [§]	Reacción anafilactoide [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética [§]	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

				hiperprolactinemia [§] , hipotiroidismo [¶]	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito [¶]		Diabetes mellitus [¶] , hiponatremia [§] , hipoglicemia [¶] , hiperglicemia [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos [¶] , ansiedad [¶] , agitación [¶] , bruxismo [¶] , pesadillas [¶] , disminución de la libido [¶]	Alucinaciones [¶] , agresión [¶] , estado de confusión [¶] , estado de ánimo eufórico [¶]	Trastorno psicótico [¶]	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza [¶]	Hipertonía [¶] , temblores, somnolencia, parestesia [¶]	Síncope [¶] , trastorno extrapiramidal [¶] , contracciones involuntarias de los músculos [¶] , hipoestesia [¶] , hipercinesia [¶] , migraña [¶]	Síndrome serotoninérgico [¶] , coma [¶] , convulsiones [§] , distonía [§] , acatisia [¶]	
Trastornos oculares		Deterioro visual [¶]	Midriasis [¶] , edema periorbital [¶]		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus [¶]			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones [¶]	Taquicardia [¶]	Torsade de Pointes [§] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [¶] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre [§]	
Trastornos vasculares		Sofocos [¶]	Hemorragia [¶] , hipertensión [¶]	Vasoconstricción cerebral [§] (incluidos síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos [¶]	Broncoespasmo [¶] , epistaxis [¶]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos [¶] , estreñimiento [¶] , dolor abdominal [¶] , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal [¶]	Pancreatitis [§]	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa [¶] ,	Lesión hepática [§]	

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



			aumento de la aspartato aminotransferasa [*]		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción [*] , hiperhidrosis	Urticaria [*] , púrpura [*] , prurito [*] , alopecia [*]	Necrólisis epidérmica tóxica [§] , síndrome de Stevens-Johnson [§] , angioedema [§] , erupción exfoliativa [§] , reacción de fotosensibilidad cutánea [§]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia [*]	Espasmos musculares [*]	Rabdomiólisis [§] , trismo [§]	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria [*] , hematuria [*] , incontinencia urinaria [*]	Enuresis [§]	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Trastorno de eyacuación, disfunción sexual, (ver sección 4.4) menstruación irregular [*]		Priapismo [*] , galactorrea [*] , ginecomastia [*]	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho [*] , malestar general [*] , pirexia [*] , astenia [*] , fatiga [*]	Trastornos de la marcha [*] , edema periférico [*]	Edema facial [*] , síndrome de abstinencia a medicamentos [§]	
Pruebas complementarias		Aumento de peso [*]	Disminución de peso [*]	Prueba de laboratorio anormal [*]	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura [*]	

^{*}RAM identificadas después de la comercialización.

[§]=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Nuevas interacciones

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso.

Pimozida.

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicamentos, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán.

Se han producido informes raros posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Otros fármacos serotoninérgicos).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros fármacos serotoninérgicos.

Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Warfarina.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o suspende la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6-β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

CYP 2C19.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

Se le aclara al interesado que las indicaciones aprobadas para los productos con principio activo **SERTRALINA** son las conceptuadas en el Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.31.

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

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

3.1.9.14 BETAMETASONA CREMA AL 0.1%

Expediente : 19915569
Radicado : 20211276949
Fecha : 13/12/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:

Cada 100 g. De crema contiene betametasona valerato 0,121430g Equivalente a betametasona base 0.10000 g

Forma farmacéutica: crema topica

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, otros corticoides o cualquier componente producto. Infecciones cutáneas tuberculosas, fungosas, o virales de la piel. Reacciones vacúnales cutáneas en área a tratar. Precauciones y advertencias: 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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 de 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. 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 debe utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio justifica el riesgo potencial sobre el feto. Debe evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos. 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.

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 en interacciones
- Inserto Versión CO_BETAMETASONA_CREMA_0,1%_PIL_L fecha de revisión: 26 de noviembre de 2021 allegada mediante radicado No. 20211276949

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir versión CO_BETAMETASONA_CREMA_0,1%_PI_L
fecha de revisión: 26 de noviembre de 2021 allegada mediante radicado No.
20211276949

Nueva dosificación

Posología

- Adultos a partir de 12 años

Betametasona 1 mg/g crema está especialmente indicado para afecciones húmedas o exudativas.

Aplicar en capa fina la cantidad suficiente en el área afectada una o dos veces al día hasta obtener una mejoría. Se puede mantener entonces el tratamiento con una aplicación diaria. Y cuando sea posible se debe interrumpir el tratamiento.

La duración del tratamiento no debe exceder de 2 semanas continuadas.

Si se tuviese que utilizar en la cara, la duración del tratamiento debe ser la menor posible, 1 semana como máximo.

Dermatosis recalcitrantes. Pacientes con recidivas frecuentes

Si se ha conseguido tratar eficazmente una vez un episodio agudo con corticosteroides tópicos de forma continuada, se puede mantener la mejoría mediante un tratamiento intermitente (una vez al día, dos veces por semana, sin oclusión). Con esta pauta terapéutica, se ha demostrado que se reduce la frecuencia de las recidivas.

La aplicación puede continuarse en las zonas conocidas con recidivas potenciales. Este régimen debe combinarse con el uso diario de emolientes. La enfermedad, los beneficios y los riesgos del tratamiento continuado deben ser re-evaluados sobre una base regular.

Forma de administración

Uso cutáneo

Aplicar la crema en capa fina, utilizando sólo la cantidad necesaria para cubrir la zona afectada y extenderla mediante un masaje suave.

Antes de aplicar un emoliente dejar el tiempo suficiente para que la crema se absorba perfectamente.

No se debe aplicar la crema mediante oclusión salvo la supervisión de un médico

Población pediátrica

Betametasona crema está contraindicado en niños menores de 1 año y no está indicado en menores de 12 años.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para evitar efectos adversos, se debe usar en adolescentes entre 12 y 13 años la menor cantidad posible del producto (ver sección 4.4).

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros corticosteroides o alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.
- Infecciones cutáneas (bacterianas o víricas).
- Rosácea, acné vulgar, úlceras, en los ojos ni en heridas abiertas
- Picor perianal y genital
- Niños menores de 1 año de edad (ver secciones 4.2 y 4.4).

Nuevas precauciones o advertencias

Podría producirse dermatitis alérgica de contacto y en este caso se debe interrumpir el tratamiento. En presencia de una infección, se indicará la terapia apropiada.

Cualquier extensión de la infección requiere la interrupción del tratamiento corticosteroide tópico y la administración de la terapia antimicrobiana apropiada.

Con el uso de corticosteroides tópicos se pueden producir cualquiera de los efectos adversos que se han notificado sobre el uso sistémico de corticosteroides. Se puede producir supresión reversible del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, debido al incremento de la absorción sistémica de los corticosteroides tópicos, con potencial para provocar una insuficiencia en glucocorticosteroides. Puede producirse el síndrome de Cushing también y otros efectos sistémicos.

Si se observa cualquiera de los efectos anteriores por uso excesivo, ver la sección donde se indica cómo proceder.

Hay factores de riesgo que incrementan los efectos sistémicos y para minimizarlos se debe evitar la administración de dosis elevadas, la administración continuada durante largo tiempo, en extensas zonas o la técnica oclusiva. Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario.

Si se tuviesen que utilizar en la cara, la duración del tratamiento debe ser la menor posible ya que esta zona es más susceptible a cambios atróficos.

Se debe asegurar que la preparación no entre en contacto con los ojos, ya que la exposición repetida puede producir cataratas y glaucoma.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede producirse una absorción sistémica de corticosteroides tópicos (especialmente cuando se utiliza para una duración prolongado, dosis elevadas, uso inadecuado o excesivo, en grandes superficies, bajo vendaje oclusivo).

Los riesgos asociados con la interrupción repentina después del uso prolongado de corticosteroides son exacerbación o recurrencia de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

El riesgo puede variar según la potencia del esteroide.

Los signos y síntomas típicos de la abstinencia de esteroides tópicos son eritema, dolor ardiente, descamación de la piel, prurito, etc.

Alteraciones visuales

Se puede producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Betametasona crema no debe entrar en contacto con heridas abiertas ni mucosas (por ejemplo, la boca o la nariz) ni utilizar en áreas con atrofias de la piel.

Las infecciones bacterianas se fomentan mediante calor, humedad, pliegues cutáneos o causados por vendaje oclusivo. Cuando se utilizan vendajes oclusivos, debe limpiarse la piel antes de colocar un vendaje nuevo.

Población pediátrica

Los niños absorben proporcionalmente cantidades mayores de corticosteroides tópicos que los adultos debido a que tienen la barrera cutánea inmadura y un valor elevado del cociente entre la superficie corporal y el peso. Los niños desarrollan más frecuentemente los efectos adversos locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y en general requieren tratamientos más cortos y con agentes menos potentes que los adultos.

Con el uso de corticosteroides tópicos en niños se ha notificado supresión del eje hipotálamo- hipofisis-suprarrenal, síndrome de Cushing, hipertensión intracraneal, retraso en el crecimiento, ganancia insuficiente de peso.

Uso en psoriasis

En tratamiento de psoriasis, es importante la cuidadosa supervisión del paciente para evitar recaídas o desarrollo de toxicidad local o sistémica, debido al deterioro de la función como barrera que la piel desempeña.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos en los que han aparecido rebrotes de recidivas, riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetioestárico.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación órgano-sistema y frecuencias (MedDRA). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos post-comercialización

Infecciones e Infestaciones

Muy raras: Infecciones oportunistas

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 endógeno.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia de esteroides

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperglucemia, glucosuria

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Cataratas, glaucoma. Visión borrosa (ver también sección 4.4).

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,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



telangiectasias, cambios de pigmentación, alopecia, hipertrichosis, exacerbación de los síntomas latentes.

Dolor e irritación en el lugar de aplicación

Además, se han comunicado las siguientes reacciones con el uso de corticosteroides tópicos: acné, erupciones acneiformes, micosis mucocutáneas, facilidad para los hematomas (equimosis), foliculitis, miliaria (más común con el uso de vendaje oclusivo), dermatitis perioral, aumento del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad y aumento de los triglicéridos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología

- **Adultos a partir de 12 años**

Betametasona 1 mg/g crema está especialmente indicado para afecciones húmedas o exudativas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aplicar en capa fina la cantidad suficiente en el área afectada una o dos veces al día hasta obtener una mejoría. Se puede mantener entonces el tratamiento con una aplicación diaria. Y cuando sea posible se debe interrumpir el tratamiento.

La duración del tratamiento no debe exceder de 2 semanas continuadas.

Si se tuviese que utilizar en la cara, la duración del tratamiento debe ser la menor posible, 1 semana como máximo.

Dermatosis recalcitrantes. Pacientes con recidivas frecuentes

Si se ha conseguido tratar eficazmente una vez un episodio agudo con corticosteroides tópicos de forma continuada, se puede mantener la mejoría mediante un tratamiento intermitente (una vez al día, dos veces por semana, sin oclusión). Con esta pauta terapéutica, se ha demostrado que se reduce la frecuencia de las recidivas.

La aplicación puede continuarse en las zonas conocidas con recidivas potenciales. Este régimen debe combinarse con el uso diario de emolientes. La enfermedad, los beneficios y los riesgos del tratamiento continuado deben ser re-evaluados sobre una base regular.

Forma de administración

Uso cutáneo

Aplicar la crema en capa fina, utilizando sólo la cantidad necesaria para cubrir la zona afectada y extenderla mediante un masaje suave.

Antes de aplicar un emoliente dejar el tiempo suficiente para que la crema se absorba perfectamente.

No se debe aplicar la crema mediante oclusión salvo la supervisión de un médico

Población pediátrica

Betametasona crema está contraindicado en niños menores de 1 año y no está indicado en menores de 12 años.

Para evitar efectos adversos, se debe usar en adolescentes entre 12 y 13 años la menor cantidad posible del producto.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo, a otros corticosteroides o alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.**
- **Infecciones cutáneas (bacterianas o víricas).**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Rosácea, acné vulgar, úlceras, en los ojos ni en heridas abiertas
- Picor perianal y genital
- Niños menores de 1 año de edad.

Nuevas precauciones o advertencias

Podría producirse dermatitis alérgica de contacto y en este caso se debe interrumpir el tratamiento. En presencia de una infección, se indicará la terapia apropiada.

Cualquier extensión de la infección requiere la interrupción del tratamiento corticosteroide tópico y la administración de la terapia antimicrobiana apropiada.

Con el uso de corticosteroides tópicos se pueden producir cualquiera de los efectos adversos que se han notificado sobre el uso sistémico de corticosteroides. Se puede producir supresión reversible del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, debido al incremento de la absorción sistémica de los corticosteroides tópicos, con potencial para provocar una insuficiencia en glucocorticosteroides. Puede producirse el síndrome de Cushing también y otros efectos sistémicos.

Si se observa cualquiera de los efectos anteriores por uso excesivo, ver la sección donde se indica cómo proceder.

Hay factores de riesgo que incrementan los efectos sistémicos y para minimizarlos se debe evitar la administración de dosis elevadas, la administración continuada durante largo tiempo, en extensas zonas o la técnica oclusiva. Los glucocorticoides se deben usar en la menor dosis posible y sólo durante el tiempo estrictamente necesario.

Si se tuviesen que utilizar en la cara, la duración del tratamiento debe ser la menor posible ya que esta zona es más susceptible a cambios atróficos.

Se debe asegurar que la preparación no entre en contacto con los ojos, ya que la exposición repetida puede producir cataratas y glaucoma.

Puede producirse una absorción sistémica de corticosteroides tópicos (especialmente cuando se utiliza para una duración prolongado, dosis elevadas, uso inadecuado o excesivo, en grandes superficies, bajo vendaje oclusivo).

Los riesgos asociados con la interrupción repentina después del uso prolongado de corticosteroides son exacerbación o recurrencia de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenocortical o síndrome de abstinencia de esteroides.

El riesgo puede variar según la potencia del esteroide.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los signos y síntomas típicos de la abstinencia de esteroides tópicos son eritema, dolor ardiente, descamación de la piel, prurito, etc.

Alteraciones visuales

Se puede producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Betametasona crema no debe entrar en contacto con heridas abiertas ni mucosas (por ejemplo, la boca o la nariz) ni utilizar en áreas con atrofiadas de la piel.

Las infecciones bacterianas se fomentan mediante calor, humedad, pliegues cutáneos o causados por vendaje oclusivo. Cuando se utilizan vendajes oclusivos, debe limpiarse la piel antes de colocar un vendaje nuevo.

Población pediátrica

Los niños absorben proporcionalmente cantidades mayores de corticosteroides tópicos que los adultos debido a que tienen la barrera cutánea inmadura y un valor elevado del cociente entre la superficie corporal y el peso. Los niños desarrollan más frecuentemente los efectos adversos locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y en general requieren tratamientos más cortos y con agentes menos potentes que los adultos.

Con el uso de corticosteroides tópicos en niños se ha notificado supresión del eje hipotálamo- hipófisis-suprarrenal, síndrome de Cushing, hipertensión intracraneal, retraso en el crecimiento, ganancia insuficiente de peso.

Uso en psoriasis

En tratamiento de psoriasis, es importante la cuidadosa supervisión del paciente para evitar recaídas o desarrollo de toxicidad local o sistémica, debido al deterioro de la función como barrera que la piel desempeña.

Se han notificado casos en los que han aparecido rebrotes de recidivas, riesgo de psoriasis pustular generalizada.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetoesarílico.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación órgano-sistema y frecuencias (MedDRA). Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos post-comercialización

Infecciones e Infestaciones

Muy raras: Infecciones oportunistas

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 endógeno.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia de esteroides

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperglucemia, glucosuria

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Cataratas, glaucoma. Visión borrosa.

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, cambios de pigmentación, alopecia, hipertrichosis, exacerbación de los síntomas latentes.

Dolor e irritación en el lugar de aplicación

Además, se han comunicado las siguientes reacciones con el uso de corticosteroides tópicos: acné, erupciones acneiformes, micosis mucocutáneas, facilidad para los hematomas (equimosis), foliculitis, miliaria (más común con el uso de vendaje oclusivo), dermatitis perioral, aumento del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad y aumento de los triglicéridos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

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.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CO_BETAMETASONA_CREMA_0,1%_PI_L fecha de revisión: 26 de noviembre de 2021 y la información para prescribir versión CO_BETAMETASONA_CREMA_0,1%_PI_L fecha de revisión: 26 de noviembre de 2021 allegados mediante radicado No. 20211276949.

3.1.9.15 AMITRIPTILINA 25 MG TABLETAS

Expediente : 17144

Radicado : 20211282812

Fecha : 15/12/2021

Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene amitriptilina clorhidrato 25mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antidepresivo

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, niños, infarto cardiaco reciente. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, insuficiencia hepática, antecedentes de epilepsia, glaucoma, retención urinaria, hipertrofia prostática o constipación y con antecedentes de ingestión y/o concomitante con inhibidores de la mao

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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CO_AMITRIPTILINA_COMP REC_25MG_PI_L
Fecha de revisión: 3 de Diciembre de 2021 allegada mediante radicado No. 20211282812

Nueva dosificación

Posología: No todas las pautas posológicas pueden alcanzarse con todas las formas farmacéuticas/concentraciones. Se debe seleccionar la forma farmacéutica/concentración adecuada para las dosis iniciales y para cualquier aumento en las dosis posteriores.

Trastorno depresivo mayor

Adultos:

Inicialmente, 25 mg 2 veces al día (50 mg al día). Si es necesario, la dosis se puede aumentar en 25 mg en días alternos, hasta un máximo de 150 mg al día divididos en dos tomas.

La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años y pacientes con enfermedad cardiovascular:

- Inicialmente, 10 mg-25 mg al día.
- La dosis diaria puede aumentarse hasta 100 mg - 150 mg divididos en dos tomas, en función de la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.
- Las dosis superiores a 100 mg se deben usar con precaución.
- La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Población pediátrica

No se debe utilizar amitriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

El efecto antidepresivo suele establecerse al cabo de 2 - 4 semanas. El tratamiento con antidepresivos es sintomático, por lo que se debe continuar durante un periodo de tiempo apropiado, generalmente de hasta 6 meses después de la recuperación, con el fin de evitar recaídas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

- **Función renal reducida**

Este medicamento se puede administrar en sus dosis habituales a los pacientes con insuficiencia renal.

- **Función hepática reducida**

Es aconsejable una dosificación cuidadosa y, si es posible, una determinación de los niveles séricos.

- **Inhibidores de la enzima de CYP2D6 del citocromo P450**

Dependiendo de la respuesta individual del paciente, se debe considerar una dosis más baja de amitriptilina si se añade un inhibidor potente de CYP2D6 (p. ej., bupropion, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con amitriptilina (ver sección 4.5).

- **Metabolizadores lentos conocidos de CYP2D6 o CYP2C19**

Estos pacientes pueden tener concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada.

Forma de administración

- Amitriptilina se administra por vía oral.
- Los comprimidos se deben ingerir con agua.

Suspensión del tratamiento

- Cuando se interrumpa el tratamiento, el fármaco se debe retirar gradualmente a lo largo de varias semanas

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardiaco o trastornos del ritmo cardiaco e insuficiencia arterial coronaria.

El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5). La administración simultánea de amitriptilina e IMAO puede

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



causar un síndrome serotoninérgico (una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia).

El tratamiento con amitriptilina puede instaurarse 14 días después de la suspensión de los IMAO no selectivos irreversibles y como mínimo un día después de la suspensión del IMAO reversible moclobemida. El tratamiento con IMAO puede introducirse 14 días después de la suspensión de la amitriptilina.

Hepatopatía grave.

Niños menores de 6 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Es probable que con dosis altas se produzcan arritmias cardíacas e hipotensión grave. También pueden producirse en pacientes con cardiopatía preexistente tratados con dosis normales.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el periodo poscomercialización. Se aconseja tener precaución con los pacientes con bradicardia significativa, con insuficiencia cardíaca descompensada o en tratamiento concurrente con fármacos que prolongan el QT. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) son situaciones que aumentan el riesgo proarrítmico.

La administración de anestésicos durante la terapia con antidepresivos tri/tetracíclicos puede aumentar el riesgo de arritmias e hipotensión. Si es posible, suspender este medicamento varios días antes de la intervención quirúrgica; en caso de intervención quirúrgica urgente inevitable, se debe informar al anestesista de que el paciente está recibiendo este tratamiento.

Es necesario tener especial cuidado si se administra amitriptilina a pacientes hipertiroideos o tratados con medicación para la tiroides, ya que pueden producirse arritmias cardíacas.

Los pacientes de edad avanzada son especialmente propensos a la hipotensión ortostática.

Este medicamento se debe usar con precaución en los pacientes con trastornos convulsivos, retención urinaria, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, sintomatología paranoide y hepatopatía o enfermedad cardiovascular avanzada, estenosis pilórica e íleo parálítico.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con el raro rasgo de cámara anterior estrecha o ángulo cameral estrecho, pueden producirse ataques de glaucoma agudo debido a dilatación de la pupila.

Suicidio/pensamientos de suicidio

La depresión se asocia a un riesgo aumentado de pensamientos de suicidio, daño autoinfligido y suicidio (episodios relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes hasta que aparezca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio y se deben vigilar con cuidado durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo aumentado de conductas suicidas con los antidepresivos, en comparación con el placebo, en los pacientes menores de 25 años.

La terapia farmacológica se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular, de los de alto riesgo, especialmente en las fases tempranas del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier indicio de empeoramiento clínico, conductas o pensamientos suicidas y cambios comportamentales inusuales y de buscar ayuda médica de inmediato si aparecen estos síntomas.

En los maniaco-depresivos, puede producirse un cambio hacia la fase maniaca; la amitriptilina se debe suspender si el paciente entra en fase maniaca.

Tal como se ha descrito con otros psicotrópicos, la amitriptilina puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, haciendo necesario un ajuste de la terapia antidiabética en los pacientes con diabetes; además, la enfermedad depresiva puede afectar por sí misma al balance de glucosa de los pacientes.

Se ha notificado hiperpirexia con los antidepresivos tricíclicos cuando estos se administran con medicamentos con propiedades anticolinérgicas o neurolépticas, especialmente en condiciones climatológicas cálidas.

Tras la administración prolongada, la interrupción brusca del tratamiento puede producir síntomas de abstinencia como cefalea, malestar general, insomnio e irritabilidad.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La amitriptilina se debe usar con precaución en los pacientes tratados con ISRS (ver secciones 4.2 y 4.5).

Enuresis nocturna

Se debe realizar un ECG antes del inicio de la terapia con amitriptilina para descartar un síndrome del QT largo.

Para la enuresis, no se debe combinar la amitriptilina con un fármaco anticolinérgico.

Durante las fases tempranas del tratamiento con antidepresivos para trastornos distintos de la depresión también pueden producirse pensamientos y conductas suicidas; por lo tanto, al tratar a los pacientes con enuresis, se deben observar las mismas precauciones que al tratar a los pacientes con depresión.

Amitriptilina contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y de comportamiento (ver sección 4.2)

Nuevas reacciones adversas

La amitriptilina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación como, p. ej., cefalea, temblor, alteraciones de la atención, estreñimiento y disminución de la libido también pueden ser síntomas de depresión y suelen mitigarse al mejorar el estado depresivo.

En la lista incluida a continuación se utiliza la siguiente convención: Clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido;

- Muy frecuentes (> 1/10);
- Frecuentes (> 1/100, < 1/10);
- Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100);
- Raras (> 1/10.000, < 1/1.000);
- Muy raras (< 1/10.000);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocidas	Anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agresión
	Frecuentes	Estado de confusión, disminución de la libido, agitación.
	Poco frecuentes	Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadilla.
	Raras	Delirio (en pacientes de edad avanzada), alucinación, pensamientos o conductas suicidas.*
	No conocidas	Paranoia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria).
	Frecuentes	Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.
	Poco frecuentes	Convulsión.
	Muy Raras	Acatisia, polineuropatía
	No conocidas	Alteraciones extrapiramidales
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Alteraciones de la acomodación.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
	Frecuentes	Midriasis.
	Muy raras	Glaucoma agudo
	No conocida	Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia.
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
	Poco frecuentes	Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
	Raras	Arritmia.
	Muy raras	Miocardiopatías, torsade de pointes.
	No conocidas	Miocarditis hipersensible
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión ortostática.
	Poco frecuentes	Hipertensión.
	No conocida	Hipertermia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal.
	Muy raras	Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome Löffler).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, edema lingual.
	Raras	Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico.
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia.
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática (p. ej. enfermedad hepática colestásica).
	No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis.
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial.
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urinarios
	Frecuentes	Retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
	Raras	Ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, sensación de sed.
	Raras	Pirexia.
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de peso.
	Frecuentes	Anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
		electrocardiográfico, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, hiponatremia.
	Poco frecuentes	Aumento de la presión intraocular.
	Raras	Pérdida de peso. Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas.

*Durante el tratamiento con amitriptilina o justo después de su finalización, se notificaron casos de pensamientos o conductas suicidas (ver sección 4.4).

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad igual o superior a 50 años, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con ISRS y ATC. Se desconoce el mecanismo causante de este riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Potencial de la amitriptilina para afectar a otros medicamentos

Combinaciones contraindicadas

IMAO (tanto no selectivos como selectivos A [moclobemida) y B [selegilina]): riesgo de “síndrome serotoninérgico” (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

- **Agentes simpaticomiméticos:** La amitriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, la efedrina, la isoprenalina, la noradrenalina, la fenilefrina y la fenilpropanolamina (p. ej., como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales).
- **Bloqueantes neuronales adrenérgicos:** Los antidepresivos tricíclicos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antihipertensivos de acción central como la guanetidina, la betanidina, la reserpina, la clonidina y la metildopa. Es aconsejable revisar toda la terapia antihipertensiva durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Agentes anticolinérgicos:** Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos sobre el ojo, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga; se debe evitar su uso concomitante debido a un riesgo aumentado de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), la cisaprida, la halofantrina y el sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.

Tomar precaución cuando se usen amitriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares graves.

También se aconseja precaución en la administración concomitante de amitriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (p. ej., furosemida).

- **Tioridazina:** Se debe evitar la administración concomitante de amitriptilina y tioridazina (sustrato de CYP2D6) debido a la inhibición del metabolismo de la tioridazina y el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos cardíacos.

- **Tramadol:** El uso concomitante de tramadol (un sustrato de CYP2D6) y antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina, aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. Además, esta combinación puede inhibir el metabolismo del tramadol a su metabolito activo, con el consiguiente aumento de las concentraciones de tramadol y la posibilidad de causar toxicidad por opiáceos.

- Los antifúngicos como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncope y torsade de pointes.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

- **Depresores del SNC:** La amitriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la amitriptilina

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), incluida la amitriptilina, se metabolizan fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP2C19, que son polimórficas en la población. Otras isoenzimas implicadas en el metabolismo de la amitriptilina son CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9.

- **Inhibidores de CYP2D6:** Diversos fármacos como, p. ej., los neurolepticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes y los antiarrítmicos,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pueden inhibir a la isoenzima CYP2D6. Algunos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son el bupropion, la fluoxetina, la paroxetina y la quinidina. Estos fármacos pueden producir una sustancial disminución del metabolismo de los ATC y un marcado aumento de sus concentraciones plasmáticas. Siempre que se administre un ATC concomitantemente con otro fármaco que es un inhibidor conocido de CYP2D6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del ATC. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina (ver sección 4.2).

- Otros inhibidores del citocromo P450: La cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., diltiazem y verapamilo) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se ha observado que los antifúngicos como el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) y la terbinafina (inhibidor de CYP2D6) aumentan las concentraciones séricas de amitriptilina y nortriptilina.
- Las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 metabolizan la amitriptilina en menor grado. No obstante, se ha constatado que la fluvoxamina (inhibidor potente de CYP1A2) aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y esta combinación debe evitarse. Es previsible que el uso concomitante de amitriptilina con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dé lugar a interacciones clínicamente relevantes.
- Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos: producen una inhibición mutua de sus respectivos metabolismos, lo que puede generar un umbral convulsivo más bajo y convulsiones. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.
- Inductores del citocromo P450: Los anticonceptivos orales, la rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepresiva.
- En presencia de etanol: aumentaron las concentraciones plasmáticas libres de amitriptilina y las concentraciones de nortriptilina.
- La concentración plasmática de amitriptilina puede aumentar con valproato de sodio y valpromida. Por lo tanto, se recomienda la monitorización clínica y las dosis se deben ajustar según corresponda.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que en cuanto a precauciones y advertencia la Sala recomienda retirar el párrafo referente a enuresis nocturna, teniendo en cuenta que esta indicación no está aprobada para el producto y su alusión puede ser una invitación para su uso.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Posología: No todas las pautas posológicas pueden alcanzarse con todas las formas farmacéuticas/concentraciones. Se debe seleccionar la forma farmacéutica/concentración adecuada para las dosis iniciales y para cualquier aumento en las dosis posteriores.

Trastorno depresivo mayor

Adultos:

Inicialmente, 25 mg 2 veces al día (50 mg al día). Si es necesario, la dosis se puede aumentar en 25 mg en días alternos, hasta un máximo de 150 mg al día divididos en dos tomas.

La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años y pacientes con enfermedad cardiovascular:

- Inicialmente, 10 mg-25 mg al día.
- La dosis diaria puede aumentarse hasta 100 mg - 150 mg divididos en dos tomas, en función de la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.
- Las dosis superiores a 100 mg se deben usar con precaución.
- La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Población pediátrica

No se debe utilizar amitriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto antidepresivo suele establecerse al cabo de 2 - 4 semanas. El tratamiento con antidepresivos es sintomático, por lo que se debe continuar durante un periodo de tiempo apropiado, generalmente de hasta 6 meses después de la recuperación, con el fin de evitar recaídas.

Poblaciones especiales

- **Función renal reducida**

Este medicamento se puede administrar en sus dosis habituales a los pacientes con insuficiencia renal.

- **Función hepática reducida**

Es aconsejable una dosificación cuidadosa y, si es posible, una determinación de los niveles séricos.

- **Inhibidores de la enzima de CYP2D6 del citocromo P450**

Dependiendo de la respuesta individual del paciente, se debe considerar una dosis más baja de amitriptilina si se añade un inhibidor potente de CYP2D6 (p. ej., bupropion, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con amitriptilina.

- **Metabolizadores lentos conocidos de CYP2D6 o CYP2C19**

Estos pacientes pueden tener concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada.

Forma de administración

- **Amitriptilina se administra por vía oral.**
- **Los comprimidos se deben ingerir con agua.**

Suspensión del tratamiento

- **Cuando se interrumpa el tratamiento, el fármaco se debe retirar gradualmente a lo largo de varias semanas**

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardíaco o trastornos del ritmo cardíaco e insuficiencia arterial coronaria.

El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5). La administración simultánea de amitriptilina e IMAO puede causar un síndrome serotoninérgico (una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia).

El tratamiento con amitriptilina puede instaurarse 14 días después de la suspensión de los IMAO no selectivos irreversibles y como mínimo un día después de la suspensión del IMAO reversible moclobemida. El tratamiento con IMAO puede introducirse 14 días después de la suspensión de la amitriptilina.

Hepatopatía grave.

Niños menores de 6 años.

Nuevas precauciones o advertencias

Es probable que con dosis altas se produzcan arritmias cardíacas e hipotensión grave. También pueden producirse en pacientes con cardiopatía preexistente tratados con dosis normales.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el periodo poscomercialización. Se aconseja tener precaución con los pacientes con bradicardia significativa, con insuficiencia cardíaca descompensada o en tratamiento concurrente con fármacos que prolongan el QT. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) son situaciones que aumentan el riesgo proarrítmico.

La administración de anestésicos durante la terapia con antidepresivos tri/tetracíclicos puede aumentar el riesgo de arritmias e hipotensión. Si es posible, suspender este medicamento varios días antes de la intervención quirúrgica; en caso de intervención quirúrgica urgente inevitable, se debe informar al anestesista de que el paciente está recibiendo este tratamiento.

Es necesario tener especial cuidado si se administra amitriptilina a pacientes hipertiroideos o tratados con medicación para la tiroides, ya que pueden producirse arritmias cardíacas.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes de edad avanzada son especialmente propensos a la hipotensión ortostática.

Este medicamento se debe usar con precaución en los pacientes con trastornos convulsivos, retención urinaria, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, sintomatología paranoide y hepatopatía o enfermedad cardiovascular avanzada, estenosis pilórica e íleo paralítico.

En los pacientes con el raro rasgo de cámara anterior estrecha o ángulo cameral estrecho, pueden producirse ataques de glaucoma agudo debido a dilatación de la pupila.

Suicidio/pensamientos de suicidio

La depresión se asocia a un riesgo aumentado de pensamientos de suicidio, daño autoinfligido y suicidio (episodios relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes hasta que aparezca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio y se deben vigilar con cuidado durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo aumentado de conductas suicidas con los antidepresivos, en comparación con el placebo, en los pacientes menores de 25 años.

La terapia farmacológica se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular, de los de alto riesgo, especialmente en las fases tempranas del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier indicio de empeoramiento clínico, conductas o pensamientos suicidas y cambios comportamentales inusuales y de buscar ayuda médica de inmediato si aparecen estos síntomas.

En los maniaco-depresivos, puede producirse un cambio hacia la fase maniaca; la amitriptilina se debe suspender si el paciente entra en fase maniaca.

Tal como se ha descrito con otros psicotrópicos, la amitriptilina puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, haciendo necesario un ajuste de la terapia

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antidiabética en los pacientes con diabetes; además, la enfermedad depresiva puede afectar por sí misma al balance de glucosa de los pacientes.

Se ha notificado hiperpirexia con los antidepresivos tricíclicos cuando estos se administran con medicamentos con propiedades anticolinérgicas o neurolépticas, especialmente en condiciones climatológicas cálidas.

Tras la administración prolongada, la interrupción brusca del tratamiento puede producir síntomas de abstinencia como cefalea, malestar general, insomnio e irritabilidad.

La amitriptilina se debe usar con precaución en los pacientes tratados con ISRS.

Amitriptilina contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y de comportamiento.

Nuevas reacciones adversas

La amitriptilina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación como, p. ej., cefalea, temblor, alteraciones de la atención, estreñimiento y disminución de la libido también pueden ser síntomas de depresión y suelen mitigarse al mejorar el estado depresivo.

En la lista incluida a continuación se utiliza la siguiente convención: Clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido;

- **Muy frecuentes (> 1/10);**
- **Frecuentes (> 1/100, < 1/10);**
- **Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100);**
- **Raras (> 1/10.000, < 1/1.000);**
- **Muy raras (< 1/10.000);**
- **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocidas	Anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agresión
	Frecuentes	Estado de confusión, disminución de la libido, agitación.
	Poco frecuentes	Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadilla.
	Raras	Delirio (en pacientes de edad avanzada), alucinación, pensamientos o conductas suicidas.*
	No conocidas	Paranoia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria).
	Frecuentes	Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.
	Poco frecuentes	Convulsión.
	Muy Raras	Acatisia, polineuropatía
	No conocidas	Alteraciones extrapiramidales
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Alteraciones de la acomodación.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
	Frecuentes	Midriasis.
	Muy raras	Glaucoma agudo
	No conocida	Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia.
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
	Poco frecuentes	Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
	Raras	Arritmia.
	Muy raras	Miocardiopatías, torsade de pointes.
	No conocidas	Miocarditis hipersensible
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión ortostática.
	Poco frecuentes	Hipertensión.
	No conocida	Hipertermia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal.
	Muy raras	Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome Löffler).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, edema lingual.
	Raras	Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico.
Trastornos hepato biliares	Raras	Ictericia.
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática (p. ej. enfermedad hepática colestásica).
	No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis.
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial.
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urinarios
	Frecuentes	Retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
	Raras	Ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, sensación de sed.
	Raras	Pirexia.
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de peso.
	Frecuentes	Anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
		electrocardiográfico, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, hiponatremia.
	Poco frecuentes	Aumento de la presión intraocular.
	Raras	Pérdida de peso. Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas.

*Durante el tratamiento con amitriptilina o justo después de su finalización, se notificaron casos de pensamientos o conductas suicidas (ver sección 4.4).

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad igual o superior a 50 años, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con ISRS y ATC. Se desconoce el mecanismo causante de este riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Potencial de la amitriptilina para afectar a otros medicamentos

Combinaciones contraindicadas

IMAO (tanto no selectivos como selectivos A [moclobemida) y B [selegilina]): riesgo de “síndrome serotoninérgico” (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

- **Agentes simpaticomiméticos:** La amitriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, la efedrina, la isoprenalina, la noradrenalina, la fenilefrina y la fenilpropanolamina (p. ej., como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales).
- **Bloqueantes neuronales adrenérgicos:** Los antidepresivos tricíclicos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antihipertensivos de acción central como la guanetidina, la betanidina, la reserpina, la clonidina y la metildopa. Es

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aconsejable revisar toda la terapia antihipertensiva durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

- **Agentes anticolinérgicos:** Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos sobre el ojo, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga; se debe evitar su uso concomitante debido a un riesgo aumentado de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Los fármacos que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarritmicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), la cisaprida, la halofantrina y el sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.

Tomar precaución cuando se usen amitriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares graves.

También se aconseja precaución en la administración concomitante de amitriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (p. ej., furosemida).

- **Tioridazina:** Se debe evitar la administración concomitante de amitriptilina y tioridazina (sustrato de CYP2D6) debido a la inhibición del metabolismo de la tioridazina y el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos cardíacos.
- **Tramadol:** El uso concomitante de tramadol (un sustrato de CYP2D6) y antidepresivos tricíclicos (ATC), como la amitriptilina, aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. Además, esta combinación puede inhibir el metabolismo del tramadol a su metabolito activo, con el consiguiente aumento de las concentraciones de tramadol y la posibilidad de causar toxicidad por opiáceos.
- **Los antifúngicos** como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncope y torsión de punto.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

- **Depresores del SNC:** La amitriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la amitriptilina.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), incluida la amitriptilina, se metabolizan fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2D6

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y CYP2C19, que son polimórficas en la población. Otras isoenzimas implicadas en el metabolismo de la amitriptilina son CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9.

- **Inhibidores de CYP2D6:** Diversos fármacos como, p. ej., los neurolépticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes y los antiarrítmicos, pueden inhibir a la isoenzima CYP2D6. Algunos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son el bupropion, la fluoxetina, la paroxetina y la quinidina. Estos fármacos pueden producir una sustancial disminución del metabolismo de los ATC y un marcado aumento de sus concentraciones plasmáticas. Siempre que se administre un ATC concomitantemente con otro fármaco que es un inhibidor conocido de CYP2D6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del ATC. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina (ver sección 4.2).
- **Otros inhibidores del citocromo P450:** La cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., diltiazem y verapamilo) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se ha observado que los antifúngicos como el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) y la terbinafina (inhibidor de CYP2D6) aumentan las concentraciones séricas de amitriptilina y nortriptilina.
- **Las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2** metabolizan la amitriptilina en menor grado. No obstante, se ha constatado que la fluvoxamina (inhibidor potente de CYP1A2) aumenta las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y esta combinación debe evitarse. Es previsible que el uso concomitante de amitriptilina con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dé lugar a interacciones clínicamente relevantes.
- **Los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos:** producen una inhibición mutua de sus respectivos metabolismos, lo que puede generar un umbral convulsivo más bajo y convulsiones. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.
- **Inductores del citocromo P450:** Los anticonceptivos orales, la rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepresiva.
- **En presencia de etanol:** aumentaron las concentraciones plasmáticas libres de amitriptilina y las concentraciones de nortriptilina.
- **La concentración plasmática de amitriptilina puede aumentar con valproato de sodio y valpromida.** Por lo tanto, se recomienda la monitorización clínica y las dosis se deben ajustar según corresponda.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.10.1 VITAMINA C SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19943196
Radicado : 20211061469 / 20211277363
Fecha : 13/12/2021
Interesado : LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS

Composición: Cada ampolla de 5ml contiene Ácido ascórbico USP (vitamina C) 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Indicado en la prevención y tratamiento del escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina c, tales como traumas, quemaduras, cirugías, durante el embarazo o en deficiencias de vitamina c asociadas al alcoholismo y al tabaquismo.

Contraindicaciones

Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigotica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo, así como a oxalosis metastática con arritmias cardiacas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012492 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.1.10.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de vía de administración

Nueva Vía de administración

Intravenosa / intramuscular

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2020, numeral 3.1.10.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva vía de administración para el producto de la referencia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa / intramuscular

La Sala aclara que la indicación aprobada para los preparados farmacéuticos que contienen vitamina C como único principio activo es tratamiento de escorbuto. La posología aprobada es:

“...300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico. Entendiendo que se usará la vía intravenosa solo hasta que se pueda usar de nuevo la vía oral” (Acta 21 de 2021 SEM numeral 3.1.13.10).

La vía parenteral se reserva para aquellos casos en los que no sea posible la vía oral, se prefiere la vía intravenosa a la intramuscular, pues disminuir la velocidad de administración intravenosa atenúa los efectos irritantes de la vitamina C.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 NITISINONA CAPSULA 2MG NITISINONA CAPSULA 5MG NITISINONA CAPSULA 10MG

Radicado : 20211013383
Fecha : 29/01/2021
Interesado : VEXXOR MEDICAL INC

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Nitisinona capsula de 2mg, 5mg y 10 mg, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y ante la aprobación de modificaciones del producto terminado.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Nitisinona capsula de 2mg, 5mg y 10 mg. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.2 CLORURO DE SODIO 0.9% SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20211021469 / 20211021784
Fecha : 10/02/2021
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Cloruro de sodio 0.9% solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento Cloruro de sodio 0.9% solución inyectable, teniendo en cuenta para el análisis:

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 que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, 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 que 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 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando 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*

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. Los antecedentes del medicamento Cloruro de sodio 0.9% solución inyectable incluyen:

- Varios de los titulares para los registros sanitarios del medicamento Cloruro de sodio 0.9% solución inyectable señalan tener suficiente medicamento para abastecer al país.
- El principio activo: Cloruro de sodio 0.9% tiene como indicación aporte hidroelectrolítico

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no se recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.3 SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE INYECTABLE

Radicado: 20211022419
Fecha: 11/02/2021
Interesado: QUIRUPOS S.A.S..

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE INYECTABLE al listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y se concluye que la solicitud del interesado fue resuelta mediante concepto emitido en Acta 14 de 2021 numeral 3.1.12.4., toda vez que corresponde al mismo principio activo (SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE INYECTABLE)

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.12.4 CLORMETINA GEL 160 µg/g

Radicado : 20201059596 / 20211049096
Fecha : 13/03/2020 - 15/03/2021
Interesado : RECORDATI RARE DISEASES COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudiar la solicitud de la inclusión del medicamento Clormetina crema 160 µg/g en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. La evaluación farmacológica del medicamento Clormetina gel 160 µg/G fue aprobada para pacientes adultos con Linfoma Cutánea de Células T de tipo Micosis Fungoide en estadio temprano I o IIA, cuando ha fallado al menos una terapia tópica (PUVA, UVB, esteroides tópicos).
2. El medicamento Clormetina gel 160 µg/g se encuentra en Normas farmacológicas: 6.0.0.0.N10.
3. En acta 15 de 2019 numeral 3.1.1.1, la Sala no recomienda la inclusión del producto de la referencia en el listado de medicamentos vitales no disponibles por cuanto se dispone de alternativas terapéuticas para la indicación propuesta.
4. En acta 13 de 2020 numeral 3.1.12.6, la Sala solicita aportar la información que desvirtúe lo conceptuado por la SEM:
 - Aportar información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes
 - Allegar soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad
 - Ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado
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

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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

Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado y aprobado la evaluación farmacológica por la Sala especializada de la Comisión Revisora.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto se recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en pacientes con linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide en quienes hayan fracasado o estén contraindicados otros tratamientos tópicos.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.1.12.5 L- ASPARAGINASA (aislada de E coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / 1U

Radicado : 20211065756

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 08/04/2021
Interesado : NEXT PHARMA SOURCING S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento L- ASPARAGINASA (aislada de E coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / 1U al listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y se concluye que la solicitud del interesado fue resuelta mediante concepto emitido en Acta 8 de 2021 numeral 3.1.12.1., toda vez que corresponde al mismo principio activo y forma farmacológica (L- ASPARAGINASA (aislada de E coli) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10.000 UI / 1U).

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos.

3.1.12.6 MECASERMINA 10MG/ML, SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20211079222
Fecha : 21/04/2021
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Mecasermina 10mg/ml, solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada por los titulares y la disponible en el Invima sobre el Mecasermina 10mg/ml, solución inyectable (INCRELEX), teniendo en cuenta para el análisis:

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, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3º 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, especificando 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. Los antecedentes del medicamento INCRELEX, principio activo Mecasermina 10 mg, incluyen,
 - El medicamento INCRELEX cuenta con evaluación farmacológica aprobada “(...) en la cual se comprobó que el producto es seguro, efectivo y eficaz en el tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF). El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características:
 - ♦ Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla < -3,0
 - ♦ Niveles basales de IGF 1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes.
 - ♦ Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH).
 - ♦ Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF 1 como la mal nutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios. Como figura en el Acta No. 04 de 2020 de la SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- El principio activo: Mecasermina 10mg/ml, se encuentra incluido en Normas Farmacológicas bajo el número 9.2.3.0.N10.
5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones del Mecasermina 10mg/ml (INCRELEX) y no hay disponibilidad del medicamento por parte de los titulares autorizados para comercializar este producto.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.1.12.7 DAUNORUBICINA LIPOSOMAL 50MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20211148302
Fecha : 28/07/2021
Interesado : STRENUUS PHARMACEUTICAL MARKETING

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Daunorubicina Liposomal 50mg solución inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada por los titulares, distribuidores de medicamentos y los reportes de no disponibilidad del medicamento Daunorubicina Liposomal 50mg 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 que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

2. El Decreto 481/2004 que 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 mes de octubre de 2021, se recibió la alerta realizada por la Asociación Colombiana De Hematología Y Oncología Pediátrica, sobre el desabastecimiento del medicamento ya mencionado.
5. El medicamento Daunorubicina Liposomal 50mg, cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones

Coadyuvante En El Tratamiento De Carcinoma Transicional (Sarcoma, Neuroblastoma, Carcinoma De Mama, Ovario, Tiroides Y Gástrico, Tumor De Wilms, Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfomas, Neoplasma Maligno De Pulmón Y Sangre)

6. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas vigentes para las indicaciones de Daunorubicina Liposomal 50mg y no hay disponibilidad del medicamento por parte de los titulares autorizados para comercializar este producto.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por lo tanto recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.1.12.8 FLUCITOSINA CAPSULAS 500MG

Radicado : 20211159814
Fecha : 11/08/2021
Interesado : GLOBAL SERVICE PHARMACEUTICAL S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Flucitosina capsulas 500mg, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Flucitosina capsulas 500mg. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co> normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.9 FOSCARNET SÓDICO 24 MG/1ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20211186003
Fecha : 14/09/2021
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Foscarnet Sódico 24 mg/1ml solución inyectable, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

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

3.1.12.10 OXITOCINA AMPOLLA 10UI

Radicado : 20211196589 / 20211198830
Fecha : 21/09/2021
Interesado : SETAA PHARMA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Oxitocina ampolla 10UI, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país.

1. De los titulares del registro sanitario del Oxitocina ampolla 10UI, cuatro manifiestan que tienen las unidades suficientes para abastecer el mercado y con la intención de aumentar la producción, si se llegara a requerir.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Oxitocina ampolla 10UI. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.11. CARMUSTINA/ Polvo para reconstituir a solución inyectable/ 100mg/1U

Radicado : 20211062350

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 03/04/2021
Interesado : GARDOR S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento CARMUSTINA Polvo para reconstituir a solución inyectable 100mg/1U, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país, teniendo en cuenta la siguiente información:

1. De los titulares del registro sanitario del CARMUSTINA/ Polvo para reconstituir a solución inyectable/ 100mg/1U, garantizan que tienen las unidades suficientes para abastecer el mercado y con la intención de aumentar la producción, si se llegara a requerir.
2. Del análisis del SISMED de los últimos dos años, se evidencia la disponibilidad de unidades mensuales suficientes del principio activo Carmustina/ Polvo para reconstituir a solución inyectable/ 100mg/1U, para abastecer al país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima recomienda excluir del listado el medicamento CARMUSTINA Polvo para reconstituir a solución inyectable 100mg/1U.

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016). Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

**3.1.12.12. Tiotepa Polvo concentrado para solución para infusión 100mg/1U
Tiotepa Polvo para reconstituir a solución inyectable 15mg/1U**

Radicado : 20211293608
Fecha : 23/12/2021
Interesado : ORPHAN DRUGS PHARMACEUTICALS S.A.S

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Tiotepa Polvo concentrado para solución para infusión 100mg/1U y Polvo para reconstituir a solución inyectable 15mg/1U, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país, teniendo en cuenta la siguiente información:

1. De los titulares del registro sanitario del medicamento Tiotepa Polvo concentrado para solución para infusión 100mg/1U y Polvo para reconstituir a solución inyectable 15mg/1U, garantizan que tienen las unidades suficientes para abastecer el mercado y con la intención de aumentar la producción, si se llegara a requerir.
2. Del análisis del SISMED de los últimos dos años, se evidencia la disponibilidad de unidades mensuales suficientes del principio activo Tiotepa Polvo concentrado para solución para infusión de 15mg/1U y 100mg/1U, para abastecer al país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima recomienda excluir del listado el medicamento Tiotepa Polvo concentrado para solución para infusión 100mg y Polvo para reconstituir a solución inyectable 15mg.

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016). Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.13 TIOTEPA (THIOTEPA) POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR 15MG/VIAL

Radicado : 20221123678
Fecha : 13/06/2022
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del Tiotepa (Thiotepa) Polvo liofilizado para reconstituir 15 mg/vial,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país, teniendo en cuenta la siguiente información:

- El titular del registro sanitario del medicamento Tiotepa (Thiotepa) Polvo liofilizado para reconstituir 15 mg/vial, garantizan que tienen la capacidad de producir e importar continuamente el producto sin interrumpir el flujo de abastecimiento que requiere la demanda del producto en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima recomienda excluir del listado el medicamento Tiotepa (Thiotepa) Polvo liofilizado para reconstituir 15 mg/vial.

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016). Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.12.14 TIOTEPA (THIOTEPA) POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100MG/VIAL

Radicado : 20221119392
Fecha : 16/06/2022
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Tiotepa (Thiotepa) Polvo concentrado para solución para perfusión 100mg/vial, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país, teniendo en cuenta la siguiente información:

- El titular del registro sanitario del medicamento Tiotepa (Thiotepa) Polvo concentrado para solución para perfusión 100mg/vial, garantizan que tienen

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la capacidad de producir e importar continuamente el producto sin interrumpir el flujo de abastecimiento que requiere la demanda del producto en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima recomienda excluir del listado el medicamento Tiotepa (Thiotepa) Polvo concentrado para solución para perfusión 100mg/vial.

Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016). Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 VINORELBINA

Expediente : 39172
Radicado : 20201169969
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Vinorelbina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada vial de contiene 69,25 mg de Bitartrato de vinorelbina equivalente a 50 mg de Vinorelbina.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma pulmonar de celulas no pequeñas (estadio 3 ó 4) y carcinoma mamario metastásico recurrente o refractario.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los componentes.**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Recuento de neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$ o infección grave, actual o reciente (en las últimas 2 semanas).
- Recuento de plaquetas $<100\ 000/\text{mm}^3$
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.
- Lactancia.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones de empleo:

- Navelbine® sólo puede ser administrado por vía intravenosa bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.
- Dado que la inhibición del sistema hematopoyético es el principal riesgo asociado con Navelbine®, se debe realizar una estrecha monitorización hematológica durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina y los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas el día de cada nueva administración).
- La reacción adversa limitante de la dosis es principalmente neutropenia. Este efecto no es acumulativo, tiene su punto más bajo entre 7 y 14 días después de la administración y es rápidamente reversible dentro de 5 a 7 días. Si el recuento de neutrófilos es inferior a $1500 / \text{mm}^3$ y / o el recuento de plaquetas es inferior a $100000 / \text{mm}^3$, el tratamiento debe retrasarse hasta la recuperación de ese valor.
- Si los pacientes presentan signos o síntomas sugestivos de infección, se debe realizar una investigación inmediata.
- Se ha informado toxicidad pulmonar, incluyendo broncoespasmo agudo severo, neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que ocurre con el uso de la forma farmacéutica intravenosa Navelbine®. El tiempo medio de aparición de SDRA después de la administración de vinorelbina fue de una semana (rango de 3 a 8 días).
- La infusión debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollan disnea inexplicada o que tienen alguna evidencia de toxicidad pulmonar. Navelbine® debe suspenderse de forma permanente por neumonitis intersticial confirmada

Precauciones especiales de uso:

- Se debe tener especial cuidado al prescribir a pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica.
- La farmacocinética de Navelbine® no se modifica en pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada o grave.
- Como hay un bajo nivel de excreción renal, no existe una justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine® en pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- No debe administrarse Navelbine® de forma concomitante con radioterapia si el campo de radiación incluye el hígado
- El uso de este producto está especialmente contraindicado con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda el uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas.
- Se debe tener precaución al combinar Navelbine® con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, y no se recomienda su combinación con Fenitoina (como todos los citotóxicos) y con Itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).
- Debe evitarse estrictamente el contacto del medicamento con los ojos, existe un peligro de irritación severa e incluso ulceración de la córnea si el medicamento se pulveriza a presión sobre los ojos. Si el medicamento entra en contacto con los ojos, se debe realizar inmediatamente con solución para inyección de Cloruro de Sodio 9 mg / mL (0.9%) también conocida como solución salina fisiológica.
- Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial con mayor frecuencia en la población japonesa. Debe prestarse especial atención cuando se administra el tratamiento a esta población específica.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos. En base a los resultados obtenidos en estudios con animales y a la acción farmacológica del medicamento, existen posibles riesgos de anormalidades embrionarias y fetales.

Por lo tanto, Navelbine no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio personal esperado supere claramente los posibles riesgos. Si el embarazo tiene lugar durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y se debe controlar cuidadosamente. Debe proponerse la posibilidad de un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizado.

Lactancia:

Se desconoce si Navelbine se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de Navelbine en leche en animales. No pueden excluirse los riesgos para el lactante, por consiguiente, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Navelbine.

Fertilidad:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe aconsejar a los hombres tratados con Navelbine® que no conciban un hijo durante el tratamiento y durante 6 meses (mínimo 3 meses) después de finalizado. Antes de iniciar el tratamiento se aconseja prever la conservación de espermatozoides debido al riesgo de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Administración estrictamente intravenosa después de dilución apropiada. La administración intratecal de NAVELBINE ® puede ser fatal.

Instrucciones de uso y manejo:

En adultos:

- Como monoterapia, habitualmente se administra una dosis de 25 a 30 mg/m² una vez por semana.
- En quimioterapia de combinación, la dosis y frecuencia dependen del protocolo.
- Navelbine ® puede administrarse como una inyección en bolo lento (tiempo de inyección de 6 a 10 minutos), después de su dilución con 20 a 50 mL de solución salina fisiológica o en solución glucosada al 5% para inyección, o como una infusión intravenosa de corta duración (de 20 a 30 minutos), después de su dilución en 125 mL de solución salina normal. Después de cada aplicación de Navelbine ® se debe realizar siempre una infusión de solución salina fisiológica para limpiar la vena.

En niños:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños por lo que no se recomienda su administración.

Modificación de la dosis:

- La farmacocinética de NAVELBINE® no se modifica en pacientes que presentan deterioro hepático moderado o grave. Sin embargo, como medida de precaución se recomienda utilizar una dosis reducida de 20 mg/m² y controlar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes con deterioro hepático grave.
- Debido a que el nivel de excreción renal es bajo, no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal.
- En todos los tratamientos con Navelbine® se deben realizar controles hematológicos cuidadosos.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La experiencia clínica no ha identificado diferencias significativas entre las personas de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta, aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de vinorelbina.

Dosis máxima tolerada de administración: 35,4 mg/m².

Dosis máxima por ciclo de administración: 60 mg

La solución de Navelbine® (10 mg / mL) puede diluirse en solución fisiológica de cloruro de sodio para infusión o en solución de dextrosa al 5% para venoclisis.

La cantidad de dilución depende del modo de administración:

Bolo = de 20 a 50 mL

Venoclisis = 125 mL

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos. En base a los resultados obtenidos en estudios con animales y a la acción farmacológica del medicamento, existen posibles riesgos de anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, Navelbine no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio personal esperado supere claramente los posibles riesgos. Si el embarazo tiene lugar durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y se debe controlar cuidadosamente. Debe proponerse la posibilidad de un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizado.

Lactancia:

Se desconoce si Navelbine se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de Navelbine en leche en animales. No pueden excluirse los riesgos para el lactante, por consiguiente, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Navelbine.

Fertilidad:

Se debe aconsejar a los hombres tratados con Navelbine® que no conciban un hijo durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizado. Antes de iniciar el tratamiento se aconseja prever la conservación de esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Vía de Administración:
Intravenosa**

Interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

Debido al aumento del riesgo de trombosis en pacientes que padecen enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamientos anticoagulantes. La gran variabilidad intraindividual de la coagulabilidad en el curso de las enfermedades, y la eventualidad de interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa impone, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del RIN (Razón Internacional Normalizada).

- **Asociaciones contraindicadas:**

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal.

- **Asociaciones desaconsejadas:**

Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, véase asociaciones contraindicadas): riesgo de enfermedad vacunal sistémica, posiblemente fatal. Este riesgo es mayor en los pacientes que ya están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como resultado de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el citotóxico, o bien pérdida de eficacia del citotóxico como resultado del aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

- **Asociaciones que deben tenerse en cuenta:**

**Ciclosporina, tacrolimus: inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
Interacciones específicas de los alcaloides de la vinca:**

- **Asociaciones desaconsejadas:**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Itraconazol: aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido a la disminución de su metabolismo hepático.

- **Asociaciones que deben tenerse en cuenta:**
Mitomicina C: aumento del riesgo de presentación de cuadros de disnea y broncoespasmo, en raros casos se observó neumonitis intersticial.

- **Dado que los alcaloides de la vinca son reconocidos como sustratos para la glicoproteína P y en ausencia de estudios específicos, deben adoptarse precauciones con respecto a la asociación de Navelbine con moduladores fuertes del transporte transmembrana.**

Interacciones específicas de vinorelbina:

- **Es probable que la asociación de NAVELBINE® con otros medicamentos con toxicidad de la médula ósea conocida incremente los efectos adversos de mielosupresión.**
- **Como el CYP 3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con inhibidores potentes de esta isoenzima (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol) puede aumentar la concentración sanguínea de vinorelbina y la asociación con inductores potentes de esta isoenzima (por ejemplo, rifampicina, fenitoína) puede disminuir la concentración sanguínea de vinorelbina.**
- **No existe ninguna interacción farmacocinética cuando se asocian Navelbine® y cisplatino (una combinación frecuente). Sin embargo, la incidencia de la granulocitopenia fue superior cuando se asociaron NAVELBINE® y cisplatino que cuando se utilizó NAVELBINE® como monoterapia.**

Se ha sugerido una mayor incidencia de neutropenia de grado 3/4 cuando se asoció vinorelbina intravenosa con lapatinib en un estudio clínico de fase I. En este estudio, la dosis intravenosa recomendada de vinorelbina en una pauta cada tres semanas en el día 1 y en el día 8 era de 22,5 mg/m² cuando se asociaba con lapatinib 1000 mg diarios. Este tipo de asociación debe administrarse con precaución.

Navelbine® no debe ser diluido en soluciones alcalinas (riesgo de formación de precipitados). Si se utiliza quimioterapia de combinación, Navelbine® no debe mezclarse con otros citostáticos.

Navelbine® no es absorbido ni se ve afectado por el cloruro de polivinilo ni por el vidrio transparente neutro.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Efectos secundarios:

Las reacciones adversas notificadas se listan a continuación, según la clasificación de órganos del sistema corporal MedDRA y la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$), $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10000$), $< 1 / 1000$), muy raro ($< 1 / 10000$).

Efectos secundarios notificados con Navelbine ®, concentrado para solución para infusión: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, elevaciones transitorias de las pruebas de función hepática, alopecia y flebitis local.

Se han agregado reacciones adversas adicionales de la experiencia posterior a la comercialización y ensayos clínicos de acuerdo con la clasificación de MedDRA con la frecuencia no conocida.

Las reacciones se describieron de acuerdo con la clasificación CTCAE, que proporciona una terminología para los efectos secundarios y una escala de clasificación para la gravedad de estos efectos secundarios (grado 1 = G1; grado 2 = G2; grado 3 = G3; grado 4 = G4; grado 1-4 = G1-4; grado 1-2 = G1-2; grado 3-4 = G3-4).

Infecciones e infestaciones

- Frecuentes:**
- Infección bacteriana, viral o fúngica de intensidad leve a moderada en diferentes localizaciones (tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal ...) y generalmente reversible con un tratamiento adecuado.
- Poco frecuentes:**
- Sepsis grave con otra falla orgánica
 - Septicemia
- Muy raro:**
- Septicemia complicada y a veces fatal
- No conocida:**
- Sepsis neutropénica
 - Infección neutropénica G3-4

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Muy frecuentes:**
- Depresión de la médula ósea que resulta principalmente en neutropenia (G3: 24.3%, G4: 27.8%) que es rápidamente reversible (en un plazo de 5 a 7 días) y no es acumulativa; con picos alrededor de los 5 a 7 días después de la administración y un punto más bajo entre los 7 y 14 días después de la administración. Puede administrarse otra dosis del tratamiento una vez que se ha recuperado el número de leucocitos.
 - Anemia (G3-4: 7,4%)
- Frecuentes:**
- Trombocitopenia (G3-4: 2,5%) pero raramente son graves.
- No conocida:**
- Neutropenia febril
 - Pancitopenia
 - Leucopenia (G1-4)

Trastornos del sistema inmunitario

- No conocida:**
- Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxia, choque anafiláctico o reacción de tipo anafilactoide

Trastornos endocrinos

- No conocida:**
- Secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Raros:**
- Hiponatremia grave
- No conocidos:**
- Anorexia

.

Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes:**
- Efectos neurológicos periféricos (G3-4: 2.7%) se limitan generalmente a la pérdida de reflejos tendinosos profundos
 - Se han notificado debilidad de los miembros inferiores después de una quimioterapia prolongada
- Poco - frecuentes:**
- Parestesia grave con síntomas sensoriales y motores. Estos efectos, dependientes de la dosis, son reversibles al interrumpir el tratamiento.
- No conocidos:**
- Dolor de cabeza
 - Mareo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ataxia

Trastornos cardíacos

- Raros: - Cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio a veces mortal).
- Muy raros - Taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo cardiaco
- No conocidos: - Insuficiencia cardiaca

Trastornos vasculares

- Poco - frecuentes: Hipotensión arterial, hipertensión arterial, sofocos y enfriamiento de las extremidades
- Raros: - Hipotensión grave y colapso

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Poco frecuentes: - Al igual que con otros alcaloides de la vinca, con Navelbine® se pueden presentar casos de disnea y broncoespasmo
- Raros: - Se ha notificado casos de neumopatía intersticial, algunas veces fatales
- No conocidos: - Tos G1-2
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) a veces fatal.

Trastornos gastrointestinales

- Muy frecuentes: - El principal síntoma es el estreñimiento (G 3-4: 2.7%) que raramente evoluciona a íleo paralítico con Navelbine® como monoterapia y (G3-4: 4.1%) con Navelbine® en combinación con otros agentes quimioterápicos.
- Náuseas y vómitos (G1-2: 30.4% y G3-4: 2.2%). La terapia antiemética convencional reduce estos efectos secundarios indeseados.
- Estomatitis (G1-4: 15% con Navelbine como monoterapia)
- Frecuentes: - Diarrea de intensidad leve a moderada
- Raros: - Íleo paralítico, el tratamiento puede reanudarse después de la recuperación de la movilidad intestinal normal.
- Se ha reportado pancreatitis
- No conocidos: - Hemorragia gastrointestinal.
- Diarrea severa.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuente:** - Se han notificado elevaciones transitorias (G1-2) y asintomáticas en las pruebas de función hepática (SGOT en 27.6% y SGPT en 29.3%).
- No conocidas:** - Trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Muy frecuentes:** - Puede presentarse alopecia generalmente de intensidad leve (G3-4: 4,1% con Navelbine como monoquimioterapia).
- Raros:** - Reacciones cutáneas generalizadas
- No conocidos:** - Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Frecuentes:** - Artralgia incluyendo dolor de mandíbula y mialgia.
- .

Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración

- Muy frecuentes:** - La inyección reiterada de Navelbine® puede causar sensación de quemadura, eritema, decoloración de la vena y flebitis localizada en el sitio de la inyección (G 3-4: 3,7% con Navelbine® como monoquimioterapia). La inyección del bolo seguida de irrigación abundante de la vena puede limitar estos efectos.
- Puede ser necesario colocar un catéter venoso central.
- Frecuentes:** - Fiebre, astenia, fatiga, dolor de pecho y dolor en el sitio del tumor
- Raros:** - Se ha observado necrosis local. La correcta colocación del catéter o la aguja intravenosa y la inyección del bolo seguida de un lavado abundante de la vena pueden limitar estos efectos.
- No conocidos:** - Escalofríos G1-2
- Investigaciones:**
- No conocidas:** - Pérdida de peso

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0N10

3.1.13.2 LASS SUPOSITORIOS PEDIATRICOS

Expediente : 20165898
Radicado : 20191126525
Fecha : 04/07/2019
Fecha C.R. : 19/10/2020
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE LA DIRECCIÓN DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Composición:

Cada supositorio contiene 1,36500 g de glicerina

Forma farmacéutica : Supositorio

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 conceptualizar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, posología, interacciones) para el producto LASS SUPOSITORIOS PERIATRICOS (GLICERINA 1,365 g), ya que, esta no se encuentra aprobada en actas

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo GLICERINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada supositorio contiene 1,36500 g de glicerina

FORMA FARMACÉUTICA:

Supositorio

INDICACIONES

Laxante

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Afecciones anorectales, rectocolitis hemorrágica y procesos inflamatorios hemorroidales.

Los laxantes están contraindicados es pacientes con retortijones, cólicos, náuseas, vómitos u otros signos de apendicitis, obstrucción intestinal, dolencias intestinales

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inflamatorias aguda o en general en cualquier situación de dolor abdominal de etiología desconocida.

Niños menores de 2 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Evitar uso crónico.

En caso de la aparición de sangre en heces, irritación, dolor o que no se produzca mejoría en los hábitos intestinales, se debe interrumpir el tratamiento y realizar una valoración de la situación clínica del paciente.

Este medicamento no se debe utilizar durante más de 7 días seguidos salvo mejor criterio médico.

En pacientes con cuadros patológicos graves, especialmente cardiovasculares deberá utilizarse únicamente bajo estricto control médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento se utilizará, en estos casos, según criterio médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso de este medicamento no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Rectal

DOSIFICACIÓN

Administrar cuando sea necesario, o según criterio médico.

Como normal general administrar:

Niños de 2 a 12 años: 1 supositorio al día.

Se administra por vía rectal.

Introduzca el supositorio profundamente en el recto. Reprimir la evacuación lo máximo posible con el fin de que el medicamento pueda ejercer su acción, por lo que en niños pequeños se recomienda mantener juntos los muslos durante un breve espacio de tiempo.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 7 días se deberá reevaluar la situación clínica.

INTERACCIONES

No se han descrito.

REACCIONES ADVERSAS

Durante el periodo de utilización de Glicerol como laxante se han observado los siguientes efectos adversos cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Picor, dolor e irritación en el ano.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas se debe suspender el tratamiento y notificar a los sistemas de farmacovigilancia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONDICION DE VENTA:

Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA:

8.1.11.0.N10

3.1.13.3 DESOTOPIC® CREMA

Expediente : 20202761

Radicado : 20211096062

Fecha : 18/05/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100 g de crema contiene 0.05 g de desonida

Forma farmacéutica: Crema tópica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1) conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas conceptos en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de Registro Sanitario Nuevo Tramite de VISITA del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo **DESONIDA**; en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN: Cada 100 g de crema contiene 0.05 g de desonida

FORMA FARMACÉUTICA: Crema tópica

INDICACIÓN:

Terapia corticosteroide del cuero cabelludo (o de la piel)

CONTRAINDICACIONES:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias primarias.**
- **Lesiones ulceradas.**

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Acné.
- Rosácea.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El uso prolongado de corticosteroides moderadamente activos en la cara expone al paciente a la aparición de dermatitis inducida por corticosteroides y paradójicamente cortico-sensible, con rebote después de cada suspensión. Entonces es necesario una suspensión progresiva.

Debido al paso del corticosteroide a la circulación general, el tratamiento en grandes superficies o bajo oclusión puede provocar los efectos sistémicos de la terapia con corticosteroides sistémicos, particularmente en lactantes y niños pequeños. Puede producir el síndrome de Cushing y retraso del crecimiento de los niños. Los anteriores desaparecen cuando se suspende el tratamiento, pero una interrupción repentina puede ser seguida por una insuficiencia suprarrenal aguda.

El uso de corticosteroides tópicos puede producir efectos sistémicos como: supresión reversible del eje hipotálamo hipofisario adrenal, hiperglicemia, glucosuria. Los niños son más susceptibles a la toxicidad sistémica

1. Precauciones de uso

En lactantes, es preferible evitar los corticoides de actividad moderada. Se debe tener especial cuidado con los fenómenos de oclusión espontánea que pueden ocurrir en los pliegues o debajo de las capas.

En caso de infección bacteriana o micótica de una dermatosis corticosensible, anteceda el uso del corticoide con un tratamiento específico.

Si aparece intolerancia local, se debe interrumpir el tratamiento e investigar la causa.

Las aplicaciones repetidas y/o prolongadas de este producto pueden conducir a un paso sistémico significativo del corticosteroide. Las aplicaciones repetidas y/o prolongadas de este producto pueden causar hipertonía ocular en algunos pacientes:

- **En pacientes sin glaucoma conocido, es necesario un control oftalmológico en caso de uso prolongado en el párpado.**
- **En pacientes con riesgo de glaucoma, la hipertonía reactiva es un poco más común y los corticoides tópicos deben aplicarse bajo control oftalmológico cuando se usan durante más de una semana.**

2. Embarazo

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios de teratogenicidad con corticosteroides tópicos. Sin embargo, los estudios sobre la toma de corticoides por vía oral no han revelado un riesgo de malformación superior al observado en la población general.

3. Lactancia

Durante el tratamiento oral, se debe evitar la lactancia porque los corticosteroides se excretan en la leche materna. Localmente, el paso transdérmico y por tanto, el riesgo de excreción del corticoide en la leche dependerá de la superficie tratada, el grado de alteración epidérmica y la duración del tratamiento.

DOSIFICACIÓN:

Dosis

El tratamiento debe limitarse a 1 o 2 aplicaciones al día.

Un aumento del número de aplicaciones diarias correría el riesgo de agravar los efectos indeseables sin mejorar los efectos terapéuticos.

La terapia debe suspenderse cuando se logre el control.

Si no se observa mejoría dentro de las 4 semanas, puede ser necesaria una reevaluación del diagnóstico. No se recomienda el tratamiento más allá de 4 semanas consecutivas.

Modo de administración

Se aconseja aplicar el producto en toques espaciados, luego extenderlo mediante un ligero masaje hasta su completa absorción.

Ciertas dermatosis (psoriasis, dermatitis atópica, etc.) aconsejan una suspensión gradual. Puede obtenerse reduciendo la frecuencia de las aplicaciones y/o utilizando un corticoesteroide menos fuerte o dosificado.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica (externa)

INTERACCIONES:

Se desconoce la posible interacción con otros medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso prolongado de corticosteroides de actividad moderada puede conducir a atrofia de la piel, telangiectasias (particularmente temibles en la cara), estrías (en la raíz de las extremidades en particular, y que ocurren con mayor frecuencia en adolescentes), púrpura equimótica secundaria a la atrofia, fragilidad de la piel.

En la cara, los corticosteroides pueden crear dermatitis perioral o agravar la rosácea.

Se puede observar un retraso en la cicatrización de heridas atónicas, úlceras por presión y úlceras en las piernas.

Posibles efectos sistémicos

Se han informado erupciones acneiformes o pustulosas, hipertrichosis, despigmentación.

También se han informado infecciones secundarias, particularmente debajo de vendajes oclusivos o en pliegues, y dermatitis alérgica de contacto durante el uso de corticosteroides tópicos.

CONDICIÓN DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA

13.1.10.0. N10

3.1.13.4 NALDEN® NALTREXONA CLORHIDRATO 50MG/20ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20206047

Radicado : 20211133738 / 20211181044

Fecha : 07/09/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química.

Composición:

Cada ml de solución contiene 2.5 mg de naltrexona clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **NALTREXONA CLORHIDRATO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada ml de solución contiene 2.5 mg de naltrexona clorhidrato

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oral

INDICACIONES:

Antagonista opiode. Auxiliar en el mantenimiento de un estado libre de opioides. Coadyuvante en el tratamiento de alcoholismo crónico.

CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse a:

Hipersensibilidad a medicamentos.

Insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática grave

Pacientes con síndrome de abstinencia de opiáceos.

Pacientes con prueba de naloxona positiva.

Pacientes con presencia de opiáceos en la orina.

Embarazo y lactancia

Pacientes en tratamiento con analgésicos opioides.

Pacientes dependientes de opiáceos.

Hepatitis aguda o insuficiencia hepática.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En las personas que consumen drogas opiáceas, la administración de este medicamento desencadena un síndrome de abstinencia con síntomas y signos importantes, que pueden presentarse desde los primeros 5 minutos hasta los 2 días después.

La administración de una dosis alta de opiáceos (heroína), con el objetivo de anular el efecto producido por la naltrexona, puede conducir a una intoxicación aguda con consecuencias posiblemente fatales.

Debe evitarse la administración de **NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL** con medicamentos opiáceos. En caso de una situación de emergencia que requiera

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



analgésica, lo cual sólo es posible con estos productos, su dosis puede ser más alta de lo habitual. En tal caso, el paciente debe estar bajo estricto control médico y en el hospital.

Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No es infrecuente que las personas que abusan del alcohol muestren signos de alteración de la función hepática. Se ha notificado la alteración de los parámetros de las pruebas de función hepática en pacientes de edad avanzada que tomaban naltrexona a dosis más altas de las recomendadas (hasta 300 mg /día). Deberán realizarse controles de la función hepática antes y durante el tratamiento.

AVERTENCIAS DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo y lactancia: No se recomienda el uso en pacientes en estado de embarazo y lactancia; sin embargo, la administración deberá estar estrechamente supervisada por el médico tratante y evaluar la relación riesgo- beneficio.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La naltrexona puede alterar las habilidades físicas y/o mentales necesarias para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir coche o manejar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Deshabitación a opiáceos

El tratamiento con NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL debe iniciarse en centros especializados y debe administrarse bajo estricto control médico. No se iniciará terapia hasta que la prueba de naloxona sea negativa.

Inicio del tratamiento:

Al iniciar el tratamiento con NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL, se seguirá la siguiente pauta posológica:

No se iniciará el tratamiento hasta que haya transcurrido un período de 7 a 10 días de abstinencia a estupefacientes. La declaración de abstinencia de opiáceos de un paciente debe verificarse mediante un análisis de orina. Aun así, el paciente no debe presentar síntomas ni crisis de abstinencia.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El paciente debe someterse a una prueba de naloxona. Si tras esta prueba se observan síntomas de abstinencia, se abandonará el tratamiento con NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL.

El tratamiento con NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL debe iniciarse con precaución, aumentando las dosis de forma progresiva.

Inicialmente se administrarán 25 mg de NALTREXONA 50 mg/20 ml SOLUCIÓN ORAL, estando el paciente en observación durante una hora. Si transcurrido este tiempo no se presentan síntomas de abstinencia, se administrará el resto de la dosis diaria. La prueba de naloxona no debe realizarse en pacientes con síndrome de abstinencia de opioides o presencia de opioides en la orina.

Tratamiento de mantenimiento:

Una vez superada la fase de inducción del paciente con NALTREXONA 50 mg/20 ml SOLUCIÓN ORAL, se administrarán 50 mg cada 24 horas para mantener un bloqueo clínico de la acción opioide exógena. Como alternativa, se puede utilizar una terapia más flexible. Así se administrarán 100 mg los lunes y miércoles y 150 mg los viernes. Si bien el grado de bloqueo opioide puede ser relativamente bajo, en el caso de que se administren dosis más altas y más distantes, la aceptación del tratamiento por parte del paciente, en estos casos, puede mejorar notablemente.

ALCOHOLISMO

Hay que asegurarse de que el paciente no ha consumido opiáceos.

En el caso de alcohólicos, la pauta posológica recomendada es de 50 mg diarios, administrados en dosis única o únicamente en pauta posológica idéntica a la indicada para el tratamiento de la abstinencia de opioides.

La duración del tratamiento varía a criterio médico.

POBLACIONES ESPECIALES

No se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, ni tampoco en pacientes de edad avanzada, debido a la ausencia de datos clínicos en estos grupos de edad.

INTERACCIONES:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL no debe administrarse junto con preparados que puedan contener derivados opiáceos, como antipiréticos, antitusivos, antidiarreicos y analgésicos opioides.

Puede prolongar la vida media de los barbitúricos y las anfetaminas.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes que no se han desintoxicado completamente de los opiáceos, puede precipitar o exacerbar el síndrome de abstinencia de opiáceos.

Efectos adversos superiores al 10%: insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, nerviosismo, espasmos o dolores musculares, náuseas, vómitos y dolor articulares.

Efectos adversos con una incidencia inferior al 10%: anorexia, diarrea, estreñimiento, sed, irritabilidad, erupción cutánea, eyaculación retardada, disminución de la libido, escalofríos, lagrimeo, dolor torácico y sudoración.

Por sistemas y con una frecuencia inferior al 10%:

Respiratorias: congestión nasal, ardor en la boca, rinorrea, ronquera, tos.

Cardiovasculares: flebitis, edema, aumento de la presión arterial, taquicardia.

Músculo esquelético: dolor de espalda, temblores.

Genitourinario: aumento de la frecuencia y/o molestias al orinar.

Dermatológicos: prurito, acné, alopecia.

Psiquiátricos: depresión, paranoia, fatiga, confusión, desorientación.

Generales: aumento del apetito. Pérdida de peso, fiebre, sequedad de boca.

Efectos accesorios: dolor abdominal, daño hepatocelular, disforia y pánico.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

19.7.0.0. N10

Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto

3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.1.14.1 EUTIROX® 25 MCG
EUTIROX® 50 MCG
EUTIROX® 75 MCG
EUTIROX® 88 MCG
EUTIROX® 100 MCG TABLETAS
EUTIROX® 112 MCG
EUTIROX® 125 MCG
EUTIROX® 137 MCG
EUTIROX® 150 MCG
EUTIROX® 175 MCG
EUTIROX® 200 MCG**

Expediente : 19980015 / 19976365 / 206776 / 19987947 / 32602 / 19987944 / 206777 /
19987943 / 19992452 / 20030796 / 20030795

Radicado : 20201171442 / 20201171444 / 20201171449 / 20201171451 / 20201171458
/ 20201171492 / 20201171494 / 20201171495 / 20201171501 /
20201171507 / 20201171509

Fecha : 23/09/2020

Interesado : MERCK S.A

Composición:

- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 25mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 50mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 75mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 88mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 100mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 112mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 125mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 137mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 150mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 175mcg
- Cada tableta contiene levotiroxina sódica 200mcg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Eutirox® está indicado en:

Suplencia de la hormona tiroidea

Eutirox® está también indicado en la supresión de concentraciones plasmáticas de tsh para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Está contraindicado en:

- hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de eutirox®.
- insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- tirotoxicosis sin tratamiento.

no se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Nuevas advertencias y precauciones:

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis considerables pueden causar efectos indeseados graves o incluso mortales, particularmente en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso, y especialmente con amins simpaticomiméticos.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de hacer una prueba de supresión de la tiroides, se deben excluir o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas: insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia hipofisiaria o insuficiencia suprarrenal. La autonomía tiroidea también se debe excluir o tratar antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de trastornos psicóticos, se recomienda iniciar con una dosis baja de levotiroxina y aumentarla lentamente al inicio de la terapia. Se aconseja vigilar al paciente. Si presenta signos de trastornos psicóticos, se debe considerar el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Se debe evitar incluso un leve hipertiroidismo inducido por el fármaco en pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias por taquicardia. Por ello, se deben verificar frecuentemente los parámetros de hormonas tiroideas en estos casos.

La etiología del hipotiroidismo secundario se debe determinar antes de administrar terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Si es necesario, se debe iniciar tratamiento de reemplazo para insuficiencia suprarrenal compensada.

Cuando se sospeche autonomía tiroidea, se recomienda hacer una prueba de trh o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En mujeres postmenopáusicas con hipotiroidismo y mayor riesgo de osteoporosis, se deben evitar niveles supra-fisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda vigilar la función tiroidea.

La levotiroxina no se recomienda en estados metabólicos hipertiroideos.

Una vez que se establece el tratamiento con levotiroxina, en caso de cambio de marca, se recomienda ajustar la dosificación según la respuesta clínica del paciente y las pruebas de laboratorio.

Puede ocurrir hipotiroidismo y/o control inadecuado de hipotiroidismo con la coadministración de orlistat y levotiroxina. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, puesto que quizá sea necesario que tome orlistat y levotiroxina en momentos diferentes y quizá sea necesario ajustar la dosis de levotiroxina. Más aún, se recomienda vigilar al paciente verificando sus niveles hormonales séricos.

Eutirox® contiene lactosa, su uso no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se administra de manera ininterrumpida durante el embarazo y la lactancia en particular. Quizá sea necesario aumentar la dosis durante el embarazo.

Dado que el aumento de la tsh en suero puede ocurrir tan pronto como a las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben medir su tsh en cada trimestre, para confirmar que los valores de tsh séricos maternos están dentro del intervalo de referencia de embarazo específico para el trimestre. Un nivel elevado de tsh sérico debe ser corregido con un aumento en la dosis de levotiroxina. Dado que los valores de tsh postparto son similares a los valores previos a la concepción, la dosis de levotiroxina debe volver a la dosis pre embarazo inmediatamente después del parto. El nivel de tsh sérico debe ser obtenido a las 6-8 semanas post parto.

Embarazo

Las pruebas de diagnóstico de supresión de tiroides deben evitarse durante el embarazo, puesto que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existe evidencia de teratogénesis inducida por el fármaco y/o toxicidad fetal en humanos a las dosis terapéuticas recomendadas. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y postnatal.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas a las dosis terapéuticas recomendadas no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de tsh en el infante

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han hecho estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, como levotiroxina es idéntica a la hormona de la tiroides natural, no se espera que eutirox® influya en la capacidad para conducir y usar máquinas, si se usa como se recomienda.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión basados en CCDS Levothyroxine v7.0 2020mar31
- Información para prescribir versión basados en CCDS Levothyroxine v7.0 2020mar31

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar para los productos de la referencia la modificación de precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones las cuales figuraran así:

Precauciones y advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con amins simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis,

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardiacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, seudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

Interacciones

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Fenitoina

La fenitoina puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoina eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

-Medicamentos antidiabéticos:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina:

-Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

-Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

-Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

-Resinas de intercambio iónico:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4-5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Los mismos aplica a productos medicinales que contienen sale de hierro y calcio.

-Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticollíticos y medios de contraste que contiene yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

-Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3

Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo.

Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

-Sertalina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

-Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina.

-Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos

-Compuestos que contiene soya:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en espacial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo,

Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal.

La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicional la sala considera que se puede aprobar el inserto e IPP basados en CCDS Levothyroxine v7.0 2020mar31.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DIXILINA® 100 mg TABLETAS

Expediente : 20198505
Radicado : 20211039857
Fecha : 03/05/2021
Fecha C.R. : 11/08/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de doxiciclina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre Información farmacológica (Indicaciones), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica, concentración y vía de administración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara las indicaciones para el medicamento con composición: Cada tableta contiene 100 mg de doxiciclina, son las siguientes:

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la doxiciclina en:

- Neumonía atípica causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- Psitacosis.
- Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas.
- Linfogranuloma venéreo.
- Granuloma inguinal (donovanosis).
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Orquiepididimitis aguda.
- Tracoma.
- Conjuntivitis de inclusión. Puede ser tratada con doxiciclina oral sola o en asociación con fármacos de administración tópica.

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Infecciones causadas por rickettsias tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa del mediterráneo, el tifus (endémico y tifus de los matorrales).
- Fiebre Q.
- Brucelosis (en combinación con estreptomycin).
- Cólera.
- Enfermedad de Lyme (estadios iniciales 1 y 2).
- Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas.
- Malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.
- Tularemia
- Bartonelosis

- tratamiento alternativo en las siguientes patologías:

- Carhunco (cutáneo, intestinal o pulmonar)
- Listeriosis
- Actinomicosis.
- Estadio primario y secundario de la sífilis, así como sífilis latente tardía, en pacientes alérgicos a la penicilina.
- Peste
- Leptospirosis

- coadyuvante en el tratamiento del acné vulgar grave.

- profilaxis de:

- Malaria causada por *Plasmodium falciparum* en áreas con resistencia a mefloquina o cuando no se puedan utilizar otros antipalúdicos en áreas con resistencia a cloroquina.
- Profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*, como tratamiento alternativo a quinolonas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales locales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

3.3.2 CICLOPIROX

Expediente : 20164236
Radicado : 20191107089
Fecha : 6/06/2019
Fecha C.R. : 15/03/2021
Interesado : Grupo Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ciclopirox 7,13g por cada 100 ml de solución tópica contiene

Forma farmacéutica: solución tópica

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 15 de 2020 numeral 3.3.4. en cuanto a: si la concentración aprobada en normas para Ciclopirox Solución Tópica 8% es: Ciclopirox 8 g por cada 100 mL de solución tópica (8% P/V) ó si es 8 g de Ciclopirox por cada 100 g de Solución tópica (8%P/P).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la concentración aprobada en norma farmacológica 13.1.3.0.N10 para ciclopiroxolamina solución tópica es 8%: (8 g de ciclopiroxolamina por cada 100 ml de solución tópica, 8%P/V).

3.3.3 : ACETAMINOFÉN + HIDROCODONA BITARTRATO

Radicado : 20211186120 / 20213017045

Fecha : 25/10/2021

Interesado : ALTEA FARMA / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la manera adecuada en que se debe reportar el principio activo Acetaminofén + Hidrocodona bitartrato y se realice el ajuste en la norma farmacológica, si es el caso. Lo anterior, de acuerdo con USP la manera como se reporta en tabletas es como Hidrocodona bitartrato disesquihidrato:

USP: "Las Tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofeno contienen no menos de 90,0 % y no más de 110,0 % de las cantidades declaradas de bitartrato de Hhidrocodona disesquihidrato (C₁₈H₂₁NO₃ · C₄H₆O₆ · 2½H₂O) y Acetaminofeno (C₈H₉NO₂)

Pero en la Norma Farmacológica, lo reportan únicamente como Hidrocodona bitartrato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para hacer alusión en la norma al termino disesquihidrato, teniendo en cuenta que se expresa con la sal correspondiente y es suficiente como queda expresado en la norma: Hidrocodona Bitartrato.

3.3.4 ALCANFOR + ÓXIDO DE ZINC + CLORURO DE BENZALCONIO + MENTOL (0.7G +10G +0.1G +0.1G /100G)

Radicado : 20211238251

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 10/11/2021
Interesado : MARIA DOLORES MOSQUERA CASAS

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto acerca de ¿cuál es norma e información farmacológica aprobada para la siguiente combinación: Alcanfor + óxido de zinc + Cloruro de Benzalconio + mentol (0.7g +10g +0.1g +0.1g /100g) ?. Se solicita al Despacho tener en cuenta que se encuentra incluida en el listado de medicamentos OTC vigente y actualizado a junio de 2021.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que, la asociación de la referencia no figura en las normas farmacológicas actualizadas a mayo 2022, por lo cual la Sala recomienda su retiro del listado de medicamentos de venta libre (OTC), si algún interesado desea su inclusión en normas debe realizar el trámite correspondiente para la evaluación farmacológica.

La Sala recomienda que este mismo concepto aplique para la asociación Alcanfor + oxido de zinc + cloruro de benzalconio (50%) + mentol + triclosan 0,7 g + 10 g + 0,3 g + 0,1 g + 0,05 g / 100 g.

3.3.5 CREMA HIDRATANTE PARA GENITALES EXTERNOS, MARCA SKINCLINIC INTIMA

Radicado : 20211276095
Fecha : 10/12/2021
Interesado : BGP ASOCIADOS LTDA / Grupo de Registros Sanitarios y Notificaciones Sanitarias Obligatorias de la Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios y Notificaciones Sanitarias Obligatorias de la Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto acerca si el producto CREMA HIDRATANTE PARA GENITALES EXTERNOS, MARCA SKINCLINIC INTIMA es considerado como medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que, de acuerdo con los componentes y los usos propuestos, el producto no cumple con los criterios para ser clasificado como medicamento.

3.4 ACLARACIONES

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1 DUOVAL® 5 / 80 MG TABLETAS

Expediente : 19999821
Radicado : 20181259600
Fecha : 17/12/2018
Fecha CR : 07/07/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Amlodipino base 5 mg (equivalente a 6,92 mg de amlodipino besilato) y Valsartan 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la norma farmacológica 7.3.0.0.N30 como sigue:

1. En los ítems correspondientes a principio activo “AMLODIPINO + VALSARTAN”, declarar al AMLODIPINO en su forma de sal, puesto que, en revisión realizada para todos los medicamentos con dicha asociación, con RS vigente o en trámite de renovación; se evidencia que en ningún caso el AMLODIPINO viene expresado como base.
2. En los ítems con forma farmacéutica “TABLETA” correspondientes a principio activo “AMLODIPINO + VALSARTAN”, declarar que la forma farmacéutica correcta es “TABLETA RECUBIERTA”, puesto que, en revisión realizada para los medicamentos con dicha asociación y forma farmacéutica, se evidencia a través de su composición que llevan recubrimiento en TODOS los casos; por tanto, la forma farmacéutica “TABLETA” no abarcaría ningún medicamento existente con dicha asociación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos aclara bajo norma farmacológica 7.3.0.0.N30, se encuentra incluido el medicamento TABLETA RECUBIERTA DE AMLODIPINO BESILATO EQUIVALENTE A AMLODIPINO BASE 5mg + VALSARTAN 80 MG. La Sala aclara que los productos farmacéuticos en los que la concentración se exprese como una sal, cada interesado debe aclarar en forma expresa la cantidad correspondiente a la base.

Adicionalmente, se aclara conforme al concepto del Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.7., la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas.

3.4.2 YODORA POLVO MEDICINAL, ACIDO BÓRICO 5%

Expediente : 20197999
Radicado : 20211034021
Fecha : 25/02/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100mg de polvo contiene ácido bórico 5g

Forma farmacéutica: Polvo

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la composición del producto ácido bórico 5% conceptuado en el Acta 12 de 2021 numeral 3.1.3.1 de la SEM.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara la composición del producto de referencia conceptuada en el Acta 12 de 2021 numeral 3.1.3.1 siendo lo correcto:

Composición: Cada 100 gramos de polvo contiene 5 gramos de ácido bórico

3.4.3 FLORINEF - L 0,1 MG TABLETAS

Expediente : 20176766
Radicado : 20201025920
Fecha : 11/02/2020
Interesado : Grupo Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:
Cada tableta contiene fludrocortisona acetato 0,10000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El Grupo Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el uso del activo Fludrocortisona Acetato ya que en la norma

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacológica 9.13.0.N10 está incluida solamente Fludrocortisona base al igual que en actas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la norma 9.1.3.0.N10 incluye fludrocortisona acetato tabletas que pueden contener 0,1mg, o 0,05mg, o 0.02mg de fludrocortisona base.

3.4.4 ASA 100 MG ASA 81 MG

Expediente : 20209465 / 20208579
Radicado : 20211169317 / 20211161169
Fecha : 24/08/2021
Fecha C.R. : 04/11/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

- Cada tableta con cubierta entérica contiene 81 mg de Ácido Acetilsalicílico
- Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la inclusión en Normas farmacológicas, toda vez que la forma farmacéutica no se encuentran aprobadas en normas farmacológicas, por cuanto requerimos saber si la forma farmacéutica tableta con cubierta entérica (tableta de liberación modificada), se encuentra dentro de la norma farmacológica 17.1.0.0.N10 o cual será la norma asignada para el producto ÁCIDO ACETILSALICILICO 100 mg tableta cubierta entérica.

De igual manera se solicita sea extensivo el concepto para el producto ÁCIDO ACETILSALICILICO 81 mg tableta con cubierta entérica EXPEDIENTE: 20208579, RADICADO: 20211161169

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir los medicamentos con la composición: Cada tableta con cubierta entérica contiene 81 mg de Ácido Acetilsalicílico y Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico, en la norma farmacológica 17.1.0.0.N10

3.4.5 SAL DE DICLOFENACO DE APLICACIÓN TÓPICA

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Radicado : 20211231499
Fecha : 03/11/2021
Interesado : SONIA MERCEDES TOLOSA GALEANO

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1) Tanto en Normas Farmacológicas el diclofenaco de Sodio aparece expresado como: DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO SODICO.

M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO BASE	GEL TÓPICO	1 g / 100 g (1%)
M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO DE POTÁSICO	SOLUCIÓN TÓPICA (AEROSOL)	10 mg / g (9,547 mg / mL de Diclofenaco Dietilamonio)
M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO DE SODIO	CREMA TÓPICA	1 g / 100 g (1%)
M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO SODICO	GEL TÓPICO	1 g / 100 g (1%)
M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO SODICO	UNGUENTO TÓPICO	1 g / 100 g (1%)
M02AA15	DICLOFENACO DIETILAMONIO (2,32 g) EQUIVALENTE A DICLOFENACO SODICO (2 g)	GEL	2,32 g (2,32%) equivalente a 2 g (2%)

2) Al consultar la base de Registros de la página del INVIMA aparece el diclofenaco expresado de diferentes maneras.

DICLOFENACO DIETILAMINO EQUIVALENTE DICLOFENACO SODICO
DICLOFENACO DIETILAMONIO EQUIVALENTE A DICLOFENACO SODICO
DICLOFENACO DIETILAMINA EQUIVALENTE A DICLOFENACO SÓDICO

Teniendo en cuenta lo anterior, se consulta si la forma de expresar en estos casos la “sal” son equivalentes o cuál sería la correcta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los 3 términos mencionados por el interesado son equivalentes desde el punto de vista farmacológico. Por consiguiente, no requieren inclusión aparte en la norma farmacológica 5.2.0.0.N30.

Siendo las 16:00 del día 14 de julio de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABON
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

Revisó: **HUGO ARMANDO BADILLO**
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 09 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29