



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 16 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA DEL 05, 06 Y 09 DE DICIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 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
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 15 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 SUGAMET (Evogliptina 2,5mg + Metformina 850mg)

Expediente: 20203962
Radicado: 20211109557
Fecha: 04/06/2021
Interesado: EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene de Metformina clorhidrato 850mg, Evogliptina tartrato equivalente a Evogliptina 2,5mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

- Pacientes con trastornos renales moderados (etapa 3b) y severos ($\text{CrCl} < 45 \text{ ml/min}$ o $\text{TFG} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y pacientes con trastornos renales o insuficiencia renal (con un nivel de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dL para el hombre, mayor

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



o igual a 1,4 mg/dL para la mujer, o una tasa anormal de depuración de la creatinina) que pueden resultar de afecciones como el colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio y septicemia.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico.
- Pacientes que reciben estudios radiológicos con materiales de contraste yodados radioactivos intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, tomografía computarizada con materiales de contraste intravasculares, etc.) (los estudios pueden conducir a una insuficiencia renal aguda y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben Sugamet®. Por lo tanto, en los pacientes en los que se planifica un estudio de este tipo, se debe interrumpir temporalmente el uso de Sugamet® 48 horas antes del procedimiento, y se debe retener durante las 48 horas posteriores al procedimiento y restablecerse sólo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya determinado como normal).
- Pacientes que han mostrado hipersensibilidad, como anafilaxis o angioedema, a Sugamet® o a cualquier componente de dicho medicamento.
- Pacientes con diabetes tipo 1, acidosis láctica, acidosis metabólica aguda o crónica incluyendo cetoacidosis diabética acompañada con o sin coma, o pacientes con historial médico de cetoacidosis [La diabetes tipo 1 y la cetoacidosis diabética deben ser tratadas con insulina].
- Precoma diabético
- En pacientes con infección grave o trastornos sistémicos traumáticos severos, la terapia con Sugamet® debe suspenderse temporalmente y retomarse luego de que se haya reanudado la ingesta oral del paciente y se haya evaluado la función renal y se haya determinado como normal.
- En caso de cirugía (exceptuando procedimientos menores sin restricción de ingesta de alimentos y líquidos), se debe suspender temporalmente el uso de Sugamet® 48 horas antes de la cirugía. El tratamiento debe reanudarse sólo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya determinado como normal al menos 48 horas después.
- Pacientes con desnutrición, inanición, hipostenia, hipopituitarismo o insuficiencia suprarrenal.
- Pacientes con insuficiencia hepática (la insuficiencia de la función hepática se asocia con varios casos de acidosis láctica, por lo que, en general, debe evitarse la administración de Sugamet® en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática), infarto pulmonar, trastorno grave de la función pulmonar, cualquier afección asociada con la hipoxia, ingestión excesiva de alcohol, deshidratación o trastornos gastrointestinales como diarrea, vómitos, etc.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Mujeres embarazadas, con planes o posibilidad de embarazo o madres lactantes.

Precauciones y Advertencias

PRECAUCIONES

Clorhidrato de metformina (existe la posibilidad de acidosis láctica e hipoglucemia)

- Ingesta irregular de alimentos, ingesta insuficiente de alimentos
- Ejercicio muscular intensivo
- Pacientes consumiendo medicamentos que muestran interacción con la metformina

Evogliptina

- Pancreatitis aguda: No hay registros de pancreatitis aguda en pacientes a los que se les ha administrado Evogliptina. Sin embargo, se ha informado de pancreatitis aguda en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4. Por lo tanto, los síntomas característicos de la pancreatitis aguda, como el dolor abdominal constante y severo, deben ser informados a los pacientes. Si se sospecha que se ha producido una pancreatitis posterior a la administración de evogliptina, debe suspenderse la ingesta de dicho medicamento y no debe volver a ser administrado. Se deben tomar precauciones con pacientes con antecedentes médicos de pancreatitis.

Administrar con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase 1 basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase III-IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clínica en tales pacientes.
- Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46,1 % de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente.

La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Insuficiencia hepática: No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.
- Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar la administración de la misma y no debe ser readministrado. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

ADVERTENCIAS

Clorhidrato de metformina

- La acidosis láctica puede ocurrir raramente. Ha habido casos de acidosis láctica asociada a la metformina posterior a la comercialización, incluyendo casos fatales.
- En caso de administración conjunta con otros antidiabéticos, como insulina o sulfonilurea, se debe tener precaución, ya que la hipoglucemia grave puede ocurrir en raras ocasiones.

Reacciones adversas

Evogliptina

Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 1 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1.

Tabla 1: Eventos adversos reportados en un 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 2.5mg N=39	Evogliptina 5mg N=44	Evogliptina 5mg N=38	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.3%)	0 (0%)
Nasofaringitis	1 (2,6%)	4 (9.1%)	1 (2.6%)	1 (2.8%)
Disfunción eréctil	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En la semana 24 de un estudio controlado con placebo usando 5 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados una frecuencia del 3% o mayor están listados en la tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3.8%)
Nasofaringitis	5 (6.4)	5 (6.3%)
Artralgia	3 (3.8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1% o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3, 1 % vs 1,3%) y dermatitis de contacto {3, 1 % vs 1,3%}.

Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3, 1 %)

Terapia combinada

En el estudio de terapia combinada controlado por activo con dosis estables de metformina y tanto Evogliptina 5 mg como sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia del 3% o mayor están listado en la tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5mg N=11	Sitagliptina 100mg N=108
Dispepsia	5 (4.5%)	3 (2.8%)
Diarrea	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Nasofaringitis	8 (7.2%)	9 (8.3%)
Prurito	4 (3.6%)	1 (0.9%)

En un estudio de 52 semanas utilizando Evogliptina 5 mg una vez al día en combinación con metformina, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (últimas 28 semanas) independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1 % o mayor comparado con aquellos del estudio de 24 semanas fueron gastritis {2,2%vs. 0,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). Comparado

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



con el estudio de 24 semanas, se reportó ciática como nuevo evento adverso que ocurrió en dos personas o más.

Hipoglucemia

En los estudios de monoterapia y terapia combinada de 24 semanas con Evogliptina 5 mg, se reportó hipoglucemia en un paciente. Todos los casos de hipoglucemia reportados fueron moderados en severidad y resueltos sin tomar ninguna acción.

Signos vitales

No se observaron cambios significativos en los signos vitales en pacientes tratados con Evogliptina.

Generales

- Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.
- Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación. Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.

Clorhidrato de metformina

En los estudios de monoterapia controlada por placebo utilizando metformina con formulación de liberación prolongada, se registraron diarreas y náuseas/vómitos en más del 5% del grupo de la metformina y con mayor frecuencia que en el grupo de placebo (diarrea 9,6% vs. 2,6%, náuseas/vómitos 6,5% vs. 1,5%). La diarrea condujo a la interrupción de la medicación del estudio en el 0,6% de los pacientes tratados con metformina con formulación de liberación prolongada.

Además, la metformina puede disminuir los niveles séricos de vitamina B12. Se aconseja la medición de los parámetros hematológicos anualmente en los pacientes que consumen Sugamet® y cualquier anomalía aparente debe ser investigada y manejada apropiadamente.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Dado que los efectos hipoglucémicos pueden inducirse o reducirse mediante la administración conjunta con los siguientes medicamentos, Sugamet® debe ser administrado mientras se monitorea suficientemente el nivel de glucosa en la sangre y el estado del paciente en caso de administración conjunta.
 - Medicamentos que inducen efectos hipoglucémicos Insulinas, sulfonamidas y sulfonilureas, inhibidores de la alfa- glucosidasa, esteroides anabólicos de proteínas, guanetidina, ácido salicílico (aspirina, etc.), beta-bloqueantes (propranolol, etc.), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 - Medicamentos que reducen los efectos hipoglucémicos Epinefrina, simpaticomiméticos, corticosteroides, hormonas tiroideas, hormonas foliculares, estrógeno, anticonceptivos orales, tiazidas y otros diuréticos, pirazinamida, isoniazida, ácido nicotínico, fenotiazinas, fenitoína, bloqueadores de los canales de calcio.
2. Alcohol: Existe un mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda, especialmente en los siguientes casos.
 - Ayuno o malnutrición
 - Deterioro hepáticoDebe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.
3. Agentes de contraste yodados: La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede provocar una insuficiencia renal, resultando en una acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina debe interrumpirse antes o en el momento de la prueba y restablecerse al menos 48 horas después, y sólo después de que se haya comprobado que la función renal es normal.
4. Glibenclamida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes de tipo 2, la coadministración de metformina y glibenclamida no produjo ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones en el valor Cmax y ABC de glibenclamida, pero fueron muy variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de glibenclamida en sangre y los efectos farmacodinámicos, hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.
5. Furosemida: Un estudio de dosis única de la interacción entre metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se veían afectados por la coadministración. La furosemida aumentó el valor Cmax plasmático y sanguíneo de la metformina en un 22% y el ABC sanguíneo en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



de la metformina. Cuando fue administrado con metformina, el valor Cmax y ABC de la furosemida fueron un 31% y un 12% menores respectivamente, a los valores presentados cuando se administraron de forma individual, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de la furosemida. No se dispone de información sobre la interacción entre la metformina y furosemida cuando se coadministran de forma crónica.

6. Nifedipino: Un estudio de dosis única de la interacción entre metformina y nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino aumentó el valor Cmax y ABC de la metformina plasmática en un 20% y 9% respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina.

El valor Tmax y la vida media no se vieron afectados. Nifedipino: parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipino.

7. Medicamentos que pueden afectar a Sugamet® de manera que afecten la función renal, causando cambios hematológicos significativos o siendo eliminados por la secreción tubular renal como los medicamentos catiónicos:

La metformina es un sustrato del transportador de cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2.

- La metformina puede ser menos efectiva cuando se combina con inhibidores de OCT1 (verapamilo, etc.)
- La absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina puede aumentar cuando se combina con inductores de OCT1 (rifampicina, etc.).
- La concentración de metformina en la sangre podría aumentar cuando se combina con inhibidores de OCT2 (cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol, etc.), ya que podría reducir la excreción renal de la metformina.
- Cuando se combina con inhibidores duales de OCT2, OCT1 (crizotinib, olaparib) puede afectar la excreción renal y la eficacia de la metformina.

Por lo tanto, los pacientes con una función renal deficiente deben tomar precauciones especiales al utilizar el tratamiento combinado de metformina y estos medicamentos, ya que puede aumentar la concentración de metformina en la sangre. Dado que los inhibidores/inductores OCT pueden modificar el efecto medicinal de la metformina, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina si es necesario. Además, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de COX-II (ciclooxigenasa), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y diuréticos (especialmente los diuréticos de (I) asa) pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, ya que pueden afectar negativamente a la función renal.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Por lo tanto, la función renal debe supervisarse estrechamente cuando se utiliza la metformina con los medicamentos mencionados anteriormente.

8. Otro: En voluntarios sanos, la farmacocinética de la metformina y el propranolol, y la metformina y el ibuprofeno no se vieron afectados cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de forma insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con medicamentos de alta unión a las proteínas, como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, que están ampliamente unidos a las proteínas séricas.

Interacciones

Evogliptina

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios in vitro, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 286, 2C9, 2C19, 206 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 286 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica, interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

Metformina: La administración múltiple de Evogliptina 5 mg y metformina (un sustrato de OCT1 y OCT2) 1000 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado estacionario no mostró cambios clínicos significativos en la farmacocinética de Evogliptina ni de metformina.

Claritromicina: administración múltiple de un inhibidor potente de CYP 3A4, 1000 mg de claritromicina por día hasta alcanzar el estado estacionario y la administración de 5 mg de Evogliptina, demostraron aumentar la C_{max} de Evogliptina 2, 1 veces y su AUC al doble. Se debe tener precaución dado que la exposición farmacocinética de Evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.

Rifampicina: administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg por día, hasta alcanzar el estado estacionario y la administración simple de 5 mg de Evogliptina, no mostró un cambio significativo en la C_{max} de Evogliptina, pero exhibió una disminución en el AUC del 63%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología

Dosificación y administración

La dosis de Sugamet®XR debe determinarse en base al régimen actual del paciente, la eficacia y tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de cada ingrediente, 5 mg de evogliptin y 2.000 mg de metformina. Generalmente, Sugamet®XR debe administrarse una vez al día con la cena y la dosis debe ajustarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina.

Los comprimidos de liberación prolongada Sugamet®XR de 5/1.000 mg debe tomarse como un comprimido de única dosis diaria.

Los pacientes que sean administrados comprimidos de liberación prolongada Sugamet®XR de 2,5/500 mg o de 2,5/850 mg deben tomar dos comprimidos una vez al día.

Para pacientes con control glucémico inadecuado en monoterapia de metformina, la dosis inicial de Sugamet®XR debe proporcionar una dosis de evogliptin de 5 mg una vez al día con metformina, manteniendo la dosis que está siendo administrada.

Para los pacientes que reemplazan la terapia combinada de evogliptin y metformina por Sugamet®XR, la dosis de dicho medicamento puede iniciarse con la dosis de evogliptin y metformina que ya se está siendo administrada. Cuando se cambia la formulación de metformina de liberación inmediata a liberación prolongada, se debe vigilar cuidadosamente el control glucémico y ajustar adecuadamente la dosis.

No se han realizado estudios que examinen la seguridad y la eficacia en pacientes que cambian de otros agentes hipoglucémicos orales a Sugamet®XR. Se debe tener cuidado y realizar una supervisión adecuada, ya que cualquier cambio en la terapia de diabetes de tipo 2 puede causar cambios en el control de la glucemia.

Los comprimidos no deben partirse, triturarse, molerse ni masticarse antes de ingerirlas para mantener las características de la formulación de liberación prolongada.

Condición de venta: Venta bajo 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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

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

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Evaluación farmacológica de nueva concentración

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

- La fórmula cuali-cuantitativa presentada para el producto Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg no cumple con los criterios establecidos en la Resolución 1124 de 2016 en cuanto a la proporcionalidad de la dosis, por lo cual no podría optar a bioexención (numeral 10.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), por lo anterior, el interesado debe allegar estudio in vivo para soportar la bioequivalencia de Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg.
- Aclarar y describir detalladamente la forma farmacéutica del producto, toda vez que se indica que es una bicapa de liberación inmediata y liberación prolongada, pero no se indica específicamente cual es la liberación de cada principio activo y el tiempo de la liberación prolongada.
- Aclarar y describir las modificaciones que ha tenido el producto posterior a la realización de los estudios de Bioequivalencia (folio 94), recuerde que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto (numeral 7.3.1. anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).
- Aclarar el fabricante si corresponde a Dong-A o si corresponde a Eurofarma (folio 874) recuerde que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto (numeral 7.3.1. anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).
- Allegar los perfiles de disolución comparativos de Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg frente a Evogliptina 5mg + metformina 1g que se menciona en lo allegado. Se aclara que los perfiles deben dar cumplimiento a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016, incluyendo informe analítico, informe de la validación a los 4 pHs, certificados de calidad de los productos en estudio, entre otros.
- Allegar los perfiles de disolución comparativos mencionados en el documento con el nuevo tamaño de tableta.
- Allegar el formato de presentación código ASS-RSA-FM079 completamente diligenciado, toda vez que en varias secciones indica que No aplica (NA). Adicionalmente en la parte diligenciada se indica la información para el producto Evogliptina 5mg + metformina 1g y no para el producto solicitado, es decir, para Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg.
- La aprobación de Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg está condicionado a la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Evogliptina 5mg + Metformina 1000mg (Radicado 20201258728).

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Se aclara que el presente trámite solo aplica para una concentración, es decir para Evogliptina 2.5mg + Metformina 850mg.

Se le recuerda al interesado que en la información farmacológica en el ítem de contraindicaciones debe incluir lo atinente a hipersensibilidad a otros inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4).

“Se solicita al interesado que allegue el formato diligenciado ASS-RSA-FM080 (formato de evaluación y presentación de la evaluación farmacológica para nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para medicamentos de síntesis -SEM)”.

3.1.4.2 RYALTRIS® SUSPENSIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL

Expediente : 20188756
Radicado : 20201168431 / 20211130688 / 20221065793
Fecha : 21/04/2022
Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Suspensión para pulverización nasal.

Indicaciones

-Indicaciones: Para el tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional o perenne y los síntomas oculares asociados en adultos y niños de 6 años y mayores.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la Olopatadina, Mometasona Furoato o cualquier componente de la fórmula, o que presentan infecciones fúngicas, bacterianas o tuberculosas no tratadas en las vías respiratorias.

Precauciones y Advertencias

Generales

Durante el cambio de corticoesteroides sistémicos a RYALTRIS®, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia de corticoesteroides sistémicamente activos

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



a pesar del alivio de los síntomas nasales (ej.: dolor articular y/o muscular, lasitud y depresión, inicialmente), y necesitarán estímulo para continuar la terapia con RYALTRIS®. Tal cambio también puede desenmascarar condiciones alérgicas preexistentes, como conjuntivitis alérgica y eccema, previamente suprimidas por la terapia de corticosteroides sistémicos.

Conducción y operación de maquinaria

Se debe tener la debida precaución al conducir u operar un vehículo o maquinaria potencialmente peligrosos.

Oído/Nariz/Garganta

En ensayos clínicos de 2 a 52 semanas de duración, se observó epistaxis con mayor frecuencia en los pacientes tratados con RYALTRIS® que en los que recibieron placebo.

RYALTRIS no debe utilizarse en caso de una infección localizada no tratada que afecte a la mucosa nasal.

Debido al efecto inhibitorio de los corticoides en la curación de heridas, los pacientes que hayan tenido una cirugía nasal reciente o un traumatismo no deben usar un corticoesteroide nasal hasta que se termine la curación.

Se han notificado casos de ulceración nasal y perforación del tabique nasal en pacientes tras la aplicación intranasal de antihistamínicos. Se han notificado muy pocos casos de perforación del tabique nasal tras el uso de corticoesteroides en Suspensión por vía intranasal.

Como con cualquier tratamiento a largo plazo, los pacientes que usen RYALTRIS® durante varios meses o más deben ser examinados periódicamente para detectar posibles cambios en la mucosa nasal. Si se desarrolla una infección micótica localizada de la nariz o la faringe, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con RYALTRIS® o el tratamiento apropiado. La irritación nasofaríngea persistente puede ser un indicador para suspender el uso de RYALTRIS.

Sistema endocrino y metabolismo

Los pacientes que cambian de la administración a largo plazo de corticoesteroides sistémicamente activos al RYALTRIS® requieren una atención cuidadosa. El retiro de corticoesteroides sistémicos en tales pacientes puede resultar en una insuficiencia suprarrenal durante varios meses hasta la recuperación de la función del eje hipotálamico-pituitaria-suprarrenal (HHA). Si estos pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, se debe reanudar la administración de corticoesteroides sistémicos e instruir otros modos de tratamiento y medidas apropiadas.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Sistema inmunológico

A los pacientes que reciben corticoesteroides y que están potencialmente inmunodeprimidos se les debe advertir del riesgo de exposición a ciertas infecciones (ej.: varicela, sarampión) y de la importancia de buscar ayuda médica si ocurre dicha exposición.

Sistema oftalmológico

Tras el uso de corticoesteroides intranasales en Suspensión, se han reportado muy pocos casos de aumento de la presión intraocular.

Se puede informar de trastornos visuales con el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos (incluyendo los intranasales, inhalados e intraoculares). Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, debe considerarse su remisión a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas de los trastornos visuales; esto puede incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central, que se han reportado después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Salud sexual

Fertilidad: No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración intranasal de RYALTRIS® o de las respectivas monoterapias de clorhidrato de olopatadina y furoato de mometasona en la fertilidad humana.

La Olopatadina administrada a ratas macho y hembra en dosis orales de aproximadamente 810 veces la dosis humana diaria máxima recomendada por vía intranasal (MRHDID, por sus siglas en inglés) (sobre una base de mg/m² suponiendo un peso corporal humano de 60 kg) resultó en una disminución del índice de fertilidad y una reducción de la tasa de implantación. No se observaron efectos en la fertilidad en dosis de aproximadamente 100 veces la MRHDID sobre una base de mg/m².

El Furoato de Mometasona que se administró por vía subcutánea a ratas en dosis de aproximadamente 5 y 1 veces la MRHDID sobre la base del peso corporal y mg/m², respectivamente, no provocó un deterioro de la fertilidad.

Reacciones adversas

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos con RYALTRIS® fueron disgeusia, dolor de cabeza, epistaxis y molestias nasales. No se observaron nuevos hallazgos clínicamente significativos en comparación con solo clorhidrato de olopatadina o solo furoato de mometasona. El perfil de seguridad de

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RYALTRIS® es usual al que se observa con medicamentos intranasales de las mismas clases.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	Común	Poco común	Raro	No se sabe
Clase de órgano de sistema				
Infección e infestaciones			Vaginosis bacteriana	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Depresión Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (sabor desagradable)	Mareos Dolores de cabeza Somnolencia	Letargo Migraña	
Trastornos de la vista			Visión borrosa Ressequedad ocular Malestar en los ojos	Cataratas* Glaucoma* Aumento de la presión intraocular*
Trastorno del oído y del laberinto			Dolor de oído	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Malestar nasal	Ressequedad nasal	Inflamación nasal Trastorno de la mucosa nasal Dolor orofaríngeo Estornudos Irritación de garganta	
Trastornos gastrointestinales		Boca seca Dolor abdominal Náuseas	Estreñimiento Lengua adolorida	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		Fatiga		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			Laceración	

Reportado con el uso de corticosteroides.

Pueden producirse los efectos sistémicos de algunos corticoesteroides nasales, en particular cuando se administran en dosis altas durante períodos prolongados.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha informado de retrasos en el crecimiento en niños que reciben corticoides nasales. El retraso en el crecimiento también puede ser posible en adolescentes.

Población pediátrica

En la población pediátrica (niños de 6 a 11 años), con dosis iguales a la mitad de las de la población adulta, la incidencia de los acontecimientos adversos registrados en un estudio clínico sobre rinitis alérgica estacional, los casos de disgeusia (1,3%), cefalea (1,3%), epistaxis (0,9%) y molestias nasales (0,9%) fueron comparables a los del placebo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, pues permite realizar un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo de éste. Se les pide a los profesionales de la medicina que informen de cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

Interacciones

Resumen

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con RYALTRIS®. Se espera que las interacciones entre medicamentos de la combinación de olopatadina y furoato de mometasona reflejen las de los componentes individuales.

Olopatadina: Los estudios in vitro han demostrado que la olopatadina no inhibe las reacciones metabólicas en las que intervienen las isoenzimas del citocromo P-450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). La olopatadina está moderadamente unida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 55%). Estos resultados indican que es improbable que la olopatadina dé lugar a interacciones con otros medicamentos administrados concomitantemente.

Furoato de Mometasona: Los estudios demostraron que el furoato de mometasona se metaboliza principal y mayormente en el hígado de todas las especies investigadas y se somete a un metabolismo extenso a múltiples metabolitos sin que se detecten metabolitos importantes en el plasma. El furoato de mometasona es metabolizado por el CYP3A4.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar los efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debe evitarse el uso simultáneo de RYALTRIS® con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, ya que pueden producirse reducciones adicionales del estado de alerta y un deterioro adicional del rendimiento del sistema nervioso central.

Interacciones entre medicamentos

Los medicamentos enumerados en este cuadro se basan en informes o estudios de casos de interacción con otros medicamentos, o en posibles interacciones debido a la magnitud y gravedad previstas de la interacción (es decir, las que se identificaron como contraindicadas).

Cuadro 5 - Interacciones entre medicamentos establecidas o potenciales

Nombre propio/común	Fuente de prueba	Efecto	Comentario clínico
Inhibidores de CYP3A (ej.: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, productos que contienen cobicistat)	Estudio de caso	Tras la administración oral de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral aumentó y los niveles plasmáticos de cortisol aparentemente disminuyeron.	Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo mayor de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar tales efectos secundarios sistémicos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre pruebas de laboratorio y los medicamentos

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

Poblaciones Especiales

Mujeres embarazadas

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con RYALTRIS® o las respectivas monoterapias para el clorhidrato de olopatadina y el furoato de mometasona.

La Olopatadina no fue teratogénica en conejos y ratas en dosis orales de aproximadamente 1600 y 1200 veces la MRHDID respectivamente sobre una base de mg/m². Sin embargo,

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



las ratas tratadas con una dosis de 120 veces o mayor y los conejos tratados con una dosis de 100 veces o mayor a la MRHDID en mg/m² durante la organogénesis mostraron una disminución en los fetos vivos.

Como otros glucocorticoides, el furoato de mometasona es un teratógeno en roedores y conejos. Se realizaron estudios teratológicos en ratas, ratones y conejos por vía oral, tópica (dérmica) y/o subcutánea. Al igual que con otros preparados de corticoesteroides nasales, el furoato de mometasona sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas, madres lactantes o mujeres en edad de procrear si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre, el feto o el niño. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser puestos en observación para prevenir el hipoadrenalismo. Dado que los estudios en animales no siempre predicen las respuestas en seres humanos, RYALTRIS® debe utilizarse en las mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

Lactancia materna

Se ha identificado Olopatadina en la leche de ratas lactantes tras la administración oral del medicamento.

Los glucocorticoesteroides se excretan en la leche humana.

Se desconoce si el clorhidrato/metabolitos de Olopatadina administrados por vía nasal o el monohidrato/metabolitos de Furoato de Mometasona se excretan en la leche materna humana. Las madres lactantes deben utilizar RYALTRIS® sólo si el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos potenciales para el infante.

Pediatría

Los corticoides intranasales pueden causar una reducción de la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se debe monitorear rutinariamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben RYALTRIS®.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYALTRIS® en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y grupo etario

-Posología:

--Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis recomendada es de dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



--Niños (6 a 11 años de edad): La dosis recomendada es una pulverización por fosa nasal dos veces al día (mañana y noche).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2022006584 de abril 6 de 2022 en el sentido de:

- Revocar en su totalidad la Resolución No. 2022006584 de abril 6 de 2022, aprobar el producto de la referencia con las indicaciones y grupos etario que se consideren apropiados para el país y por lo tanto se apruebe la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora observa que el interesado allega un recurso de reposición presentando su inconformidad con el concepto de negación de la asociación olopatadina más mometasona en suspensión para pulverización nasal en la indicación "...tratamiento sintomático de rinitis alérgica estacional o perenne y los síntomas oculares asociados en adultos y niños de 6 años y mayores". Presenta 3 argumentos principales: 1. Que la Sala subestima los resultados de los ensayos clínicos, 2. El producto ha sido aprobado en agencias de referencia y 3. la similitud fisiopatológica entre la rinitis alérgica estacional y la rinitis alérgica perenne. La objeción principal de la Sala consiste en considerar que persiste incertidumbre sobre la relevancia clínica de la diferencia en efectos de la asociación de mometasona más olopatadina por vía nasal respecto a los componentes por separado en la escala de síntomas nasales, pues el resultado en la variable principal rTNSS en el estudio 304 fue de -4.3 para la asociación, -3.5 para mometasona y -3.6 para olopatadina; en el estudio 301 fue -3.6 para la asociación, -3.5 para mometasona y -3.2 para olopatadina; la Sala considera que si bien las diferencias pueden ser estadísticamente significativas la mayoría de ellas, su relevancia clínica sigue siendo incierta.

La Sala tiene en cuenta los conceptos de agencias de referencia, sin embargo, emite sus conceptos de manera independiente, con base en la normativa vigente.

La Sala concuerda con los argumentos del interesado en el sentido de la similaridad entre la rinitis alérgica estacional y la perenne.

Por todo lo anterior, la Sala recomienda ratificar la negación.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.4.3 PLENVU® POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL

Expediente: 20225587
Radicado: 20221066262
Fecha: 22/04/2022
Interesado: FAES FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Sobre Dosis 1:
Cada sobre contiene macrogol 3350 100 g, Sulfato de sodio anhidro 9 g, Cloruro de sodio 2 g, Cloruro de potasio 1 g.
- Dosis 2 (Sobres A y B)
Sobre A:
Cada sobre contiene Macrogol 3350 40 g, Cloruro de sodio 3,2 g, Cloruro de potasio 1,2 g.

Sobre B:
Cada sobre contiene Ascorbato de sodio 48,11 g, Ácido ascórbico 7,54 g

Forma farmacéutica: Polvo para solución oral

Indicaciones:

Plenvu está indicado para adultos a partir de 18 años de edad, antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.

Plenvu realiza la limpieza intestinal provocando diarrea.

Contraindicaciones:

No utilizar en pacientes que padezcan, o se sospeche que padezcan:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Perforación u obstrucción gastrointestinal.
- Íleo.
- Trastornos del vaciado gástrico (p. ej., gastroparesis, retención gástrica, etc.).
- Fenilcetonuria (debido a la presencia de aspartamo)
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (debido a la presencia de ascorbato)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Megacolon tóxico

Precauciones y Advertencias

El contenido líquido de Plenvu una vez reconstituido con agua no sustituye el consumo normal de líquidos y se debe mantener una ingesta de líquidos adecuada.

Al igual que con otros productos que contienen macrogol, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

Plenvu se debe administrar con precaución a los pacientes frágiles o debilitados. Plenvu también debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Alteración del reflejo nauseoso con posibilidad de regurgitación o aspiración, o nivel de consciencia disminuido. Se debe hacer un seguimiento riguroso de estos pacientes durante la administración, especialmente si esta es por vía nasogástrica.
- Insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia cardíaca (NYHA grado III o IV).
- Riesgo de arritmia, por ejemplo, pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares, con enfermedades tiroideas o desequilibrio electrolítico.
- Deshidratación.
- Enfermedad intestinal inflamatoria aguda y grave.

En pacientes frágiles y debilitados, pacientes con mala salud, con insuficiencia renal clínicamente significativa, arritmia y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización, antes y después el tratamiento, de un análisis de los electrolitos, pruebas de función renal y ECG, según sea procedente. Si se sospecha de deshidratación, esta debe corregirse antes del uso de Plenvu.

En ocasiones raras, se han notificado casos de arritmias graves incluyendo fibrilación atrial, asociadas al uso de laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estas ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes y desequilibrios electrolíticos.

Si los pacientes presentan síntomas indicativos de arritmia o alteraciones electrolíticas durante o tras el tratamiento (p. ej., edema, disnea, aumento de la fatiga, insuficiencia cardíaca), se deben medir los electrolitos plasmáticos, monitorizar el ECG y tratar de forma apropiada cualquier anomalía.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si los pacientes padecen hinchazón intensa, distensión abdominal o dolor abdominal, se debe ralentizar la administración o suspender temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan.

En personas con problemas de deglución, que necesitan añadir espesantes a líquidos para favorecer su ingesta adecuada, se deben considerar interacciones.

Colitis isquémica

Se han notificado casos post-autorización de colitis isquémica, incluida grave, en pacientes tratados con macrogol para la preparación intestinal. El macrogol debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de colitis isquémica o en caso del uso concomitante de laxantes estimulantes (como bisacodilo o picosulfato sódico). Los pacientes con dolor abdominal, hemorragia rectal u otros síntomas de colitis isquémica repentinos deben ser evaluados de inmediato

Este medicamento contiene 458,5 mmol (10,5 g) de sodio por tratamiento completo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Solo se absorbe una proporción del sodio

Este medicamento contiene 29,4 mmol (1,1 g) de potasio por tratamiento, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Reacciones adversas

La diarrea es un resultado esperable de la preparación intestinal. Debido a la naturaleza de la intervención, la mayoría de los pacientes sufren reacciones adversas durante el proceso de preparación intestinal. Si bien estos varían entre preparaciones, las náuseas, los vómitos, la hinchazón, el dolor abdominal, la irritación anal y los trastornos del sueño ocurren con frecuencia en los pacientes que se someten a una preparación intestinal.

Se puede producir deshidratación como resultado de la diarrea y/o vómitos.

Se dispone de datos procedentes de estudios clínicos en una población de más de mil pacientes tratados con Plenvu, en los cuales se obtuvieron de forma activa datos sobre reacciones adversas.

En la siguiente tabla se presenta una lista de los efectos adversos notificados en los estudios clínicos de Plenvu.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La frecuencia de las reacciones adversas a Plenvu se define mediante 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 ($< 1/10.000$)

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

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$) ^a	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas	Distensión abdominal, molestias anorrectales, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea, Migraña y Somnolencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Sed*, fatiga, astenia, escalofríos**, dolores, molestias
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares			Incremento transitorio de la presión arterial, sofoco
Exploraciones complementarias			Incremento transitorio de las enzimas hepáticas*** Hipernatremia, hipercalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, descenso del bicarbonato, aumento/reducción del hiato aniónico, estado hiperosmolar

*«Sed» incluye los términos preferentes; sed, sequedad de boca y sequedad de garganta.

**«Escalofríos» incluye términos preferentes; escalofríos, sensación de calor y sensación de frío.

***«Incremento transitorio de las enzimas hepáticas» incluye los términos preferentes; ALT elevada, AST elevada, GGT aumentada, enzimas hepáticas elevadas y transaminasas elevadas.

^a No se notificaron acontecimientos adversos con una clasificación de «muy frecuentes» durante los ensayos clínicos.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

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





Interacciones

Es posible que los medicamentos administrados por vía oral (p. ej., la píldora anticonceptiva oral) una hora después del inicio de lavado del colon con Plenvu sean eliminados del tubo digestivo sin haber sido absorbidos. El efecto terapéutico de medicamentos con estrecho margen terapéutico o vida media corta puede verse particularmente afectado.

Si se usa Plenvu con espesantes alimentarios a base de almidón puede producirse una interacción. El ingrediente macrogol neutraliza el efecto espesante del almidón, licuando efectivamente preparaciones que necesitan permanecer espesas para personas con problemas de deglución.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Plenvu en niños menores de 18 años. Por tanto, el uso de Plenvu no está recomendado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con valores elevados en las pruebas de función hepática fueron incluidos en los estudios clínicos.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de los principios activos de Plenvu en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica al macrogol 3350 es insignificante.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Plenvu durante el embarazo.

Lactancia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se desconoce si los principios activos de Plenvu o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No hay suficiente información relativa a la excreción de los principios activos de Plenvu / metabolitos en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Plenvu tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Plenvu sobre la fertilidad en humanos. No hubo efectos sobre la fertilidad en los estudios en ratas machos y hembras.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Adultos y población de edad avanzada

El tratamiento consiste en dos dosis separadas y distintas de 500 ml de Plenvu. Con cada dosis, se deben tomar como mínimo 500 ml adicionales de líquidos claros, que pueden ser agua, caldo, zumo de frutas sin pulpa, refrescos y té o café sin leche.

Este tratamiento se puede tomar de acuerdo a pautas de dos días o de un día que se especifican a continuación:

Administración en dos días:

- La primera dosis se toma por la tarde el día antes de la intervención clínica (aproximadamente a las 18:00 h), y la segunda dosis se toma por la mañana temprano, el mismo día de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 h).

Administraciones en un día:

- Administración solo por la mañana con ambas dosis tomadas por la mañana el día de la intervención clínica (la primera dosis a las 5:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora, o

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Administración el día antes con ambas dosis tomadas por la tarde el día antes de la intervención clínica (la primera dosis a las 18:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Plenvu en niños menores de 18 años. Por tanto, el uso de Plenvu no está recomendado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con valores elevados en las pruebas de función hepática fueron incluidos en los estudios clínicos.

Forma de administración

Para uso oral.

Dosis 1: el contenido del sobre individual de la dosis

1 se debe mezclar con agua hasta alcanzar los 500 ml. La solución reconstituida debe tomarse durante un período de 30 minutos, seguida de 500 ml de líquido claro en los siguientes 30 minutos.

Dosis 2: el contenido de los dos sobres (sobres A y B juntos) de la dosis 2 se debe mezclar con agua hasta alcanzar los 500 ml. La solución reconstituida debe tomarse durante un período de 30 minutos, seguida de 500 ml de líquido claro en los siguientes 30 minutos.

Además de los líquidos tomados como parte del tratamiento, se puede tomar cualquier cantidad de líquido claro complementario (p. ej., agua, caldo, zumo de fruta sin pulpa, refrescos, té y/ o café sin leche). Nota: se deben evitar todos los líquidos de color rojo o púrpura (p. ej., zumo de grosella negra), ya que pueden teñir el intestino.

El consumo de todo tipo de líquidos debe cesar por lo menos:

- Dos horas antes del procedimiento clínico con anestesia general o

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Una hora antes del procedimiento clínico sin anestesia general

Información relativa a las comidas

No se debe ingerir ningún alimento sólido desde el inicio del tratamiento hasta después de la intervención clínica.

Se debe aconsejar a los pacientes que dejen transcurrir el tiempo suficiente antes de desplazarse a la unidad clínica una vez que las deposiciones hayan cesado.

Administración dividida en dos días y administración el día antes:

El día antes de la intervención clínica, los pacientes pueden tomar un desayuno ligero, seguido de un almuerzo ligero, que debe finalizar como mínimo 3 horas antes del inicio de la primera dosis.

Administración solo por la mañana:

El día antes de la intervención clínica, los pacientes pueden tomar un desayuno ligero, seguido de un almuerzo ligero, y caldo o yogur natural para la cena, que deberá finalizar a las 20:00 h aproximadamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Octubre 2020 allegado mediante radicado No. 20221066262
- Información para Prescribir Versión Octubre 2020 allegado mediante radicado No. 20221066262

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

- **Evaluación farmacológica de nueva asociación**

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Composición:

- **Sobre Dosis 1:**
Cada sobre contiene macrogol 3350 100 g, Sulfato de sodio anhidro 9 g, Cloruro de sodio 2 g, Cloruro de potasio 1 g.
- **Dosis 2 (Sobres A y B)**
Sobre A:
Cada sobre contiene Macrogol 3350 40 g, Cloruro de sodio 3,2 g, Cloruro de potasio 1,2 g.

Sobre B:
Cada sobre contiene Ascorbato de sodio 48,11 g, Ácido ascórbico 7,54 g

Forma farmacéutica: Polvo para solución oral

Indicaciones:

Plenvu está indicado para adultos a partir de 18 años de edad, antes de cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.

Plenvu realiza la limpieza intestinal provocando diarrea.

Contraindicaciones:

No utilizar en pacientes que padezcan, o se sospeche que padezcan:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Perforación u obstrucción gastrointestinal.
- Íleo.
- Trastornos del vaciado gástrico (p. ej., gastroparesis, retención gástrica, etc.).
- Fenilketonuria (debido a la presencia de aspartamo)
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (debido a la presencia de ascorbato)
- Megacolon tóxico

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias

El contenido líquido de Plenvu una vez reconstituido con agua no sustituye el consumo normal de líquidos y se debe mantener una ingesta de líquidos adecuada.

Al igual que con otros productos que contienen macrogol, es posible que se produzcan reacciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia.

Plenvu se debe administrar con precaución a los pacientes frágiles o debilitados. Plenvu también debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- **Alteración del reflejo nauseoso con posibilidad de regurgitación o aspiración, o nivel de consciencia disminuido. Se debe hacer un seguimiento riguroso de estos pacientes durante la administración, especialmente si esta es por vía nasogástrica.**
- **Insuficiencia renal grave (con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²).**
- **Insuficiencia cardíaca (NYHA grado III o IV).**
- **Riesgo de arritmia, por ejemplo, pacientes que reciben tratamiento para enfermedades cardiovasculares, con enfermedades tiroideas o desequilibrio electrolítico.**
- **Deshidratación.**
- **Enfermedad intestinal inflamatoria aguda y grave.**

En pacientes frágiles y debilitados, pacientes con mala salud, con insuficiencia renal clínicamente significativa, arritmia y aquellos en riesgo de desequilibrio electrolítico, el médico debe considerar la realización, antes y después el tratamiento, de un análisis de los electrolitos, pruebas de función renal y ECG, según sea procedente. Si se sospecha de deshidratación, esta debe corregirse antes del uso de Plenvu.

En ocasiones raras, se han notificado casos de arritmias graves incluyendo fibrilación atrial, asociadas al uso de laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estas ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes y desequilibrios electrolíticos.

Si los pacientes presentan síntomas indicativos de arritmia o alteraciones electrolíticas durante o tras el tratamiento (p. ej., edema, disnea, aumento de la fatiga, insuficiencia cardíaca), se deben medir los electrolitos plasmáticos, monitorizar el ECG y tratar de forma apropiada cualquier anomalía.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si los pacientes padecen hinchazón intensa, distensión abdominal o dolor abdominal, se debe ralentizar la administración o suspender temporalmente hasta que los síntomas desaparezcan.

En personas con problemas de deglución, que necesitan añadir espesantes a líquidos para favorecer su ingesta adecuada, se deben considerar interacciones.

Colitis isquémica

Se han notificado casos post-autorización de colitis isquémica, incluida grave, en pacientes tratados con macrogol para la preparación intestinal. El macrogol debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de colitis isquémica o en caso del uso concomitante de laxantes estimulantes (como bisacodilo o picosulfato sódico). Los pacientes con dolor abdominal, hemorragia rectal u otros síntomas de colitis isquémica repentinos deben ser evaluados de inmediato.

Este medicamento contiene 458,5 mmol (10,5 g) de sodio por tratamiento completo, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Solo se absorbe una proporción del sodio

Este medicamento contiene 29,4 mmol (1,1 g) de potasio por tratamiento, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Reacciones adversas

La diarrea es un resultado esperable de la preparación intestinal. Debido a la naturaleza de la intervención, la mayoría de los pacientes sufren reacciones adversas durante el proceso de preparación intestinal. Si bien estos varían entre preparaciones, las náuseas, los vómitos, la hinchazón, el dolor abdominal, la irritación anal y los trastornos del sueño ocurren con frecuencia en los pacientes que se someten a una preparación intestinal.

Se puede producir deshidratación como resultado de la diarrea y/o vómitos.

Se dispone de datos procedentes de estudios clínicos en una población de más de mil pacientes tratados con Plenvu, en los cuales se obtuvieron de forma activa datos sobre reacciones adversas.

En la siguiente tabla se presenta una lista de los efectos adversos notificados en los estudios clínicos de Plenvu.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La frecuencia de las reacciones adversas a Plenvu se define mediante 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 ($< 1/10.000$)

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

	Muy frecuentes ($\geq 1/10$) [#]	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas	Distensión abdominal, molestias anorrectales, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea, Migraña y Somnolencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Sed*, fatiga, astenia, escalofríos**, dolores, molestias
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares			Incremento transitorio de la presión arterial, sofoco
Exploraciones complementarias			Incremento transitorio de las enzimas hepáticas*** Hipernatremia, hipercalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, descenso del bicarbonato, aumento/reducción del hiato aniónico, estado hiperosmolar

*«Sed» incluye los términos preferentes; sed, sequedad de boca y sequedad de garganta.

**«Escalofríos» incluye términos preferentes; escalofríos, sensación de calor y sensación de frío.

***«Incremento transitorio de las enzimas hepáticas» incluye los términos preferentes; ALT elevada, AST elevada, GGT aumentada, enzimas hepáticas elevadas y transaminasas elevadas.

[#] No se notificaron acontecimientos adversos con una clasificación de «muy frecuentes» durante los ensayos clínicos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones

Es posible que los medicamentos administrados por vía oral (p. ej., la píldora anticonceptiva oral) una hora después del inicio de lavado del colon con Plenvu sean eliminados del tubo digestivo sin haber sido absorbidos. El efecto terapéutico de medicamentos con estrecho margen terapéutico o vida media corta puede verse particularmente afectado.

Si se usa Plenvu con espesantes alimentarios a base de almidón puede producirse una interacción. El ingrediente macrogol neutraliza el efecto espesante del almidón, licuando efectivamente preparaciones que necesitan permanecer espesas para personas con problemas de deglución.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Plenvu en niños menores de 18 años. Por tanto, el uso de Plenvu no está recomendado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con valores elevados en las pruebas de función hepática fueron incluidos en los estudios clínicos.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de los principios activos de Plenvu en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica al macrogol 3350 es insignificante.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Plenvu durante el embarazo.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Lactancia

**Se desconoce si los principios activos de Plenvu o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No hay suficiente información relativa a la excreción de los principios activos de Plenvu / metabolitos en la leche materna.
No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.**

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Plenvu tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Plenvu sobre la fertilidad en humanos. No hubo efectos sobre la fertilidad en los estudios en ratas machos y hembras.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Adultos y población de edad avanzada

El tratamiento consiste en dos dosis separadas y distintas de 500 ml de Plenvu. Con cada dosis, se deben tomar como mínimo 500 ml adicionales de líquidos claros, que pueden ser agua, caldo, zumo de frutas sin pulpa, refrescos y té o café sin leche.

Este tratamiento se puede tomar de acuerdo a pautas de dos días o de un día que se especifican a continuación:

Administración en dos días:

- **La primera dosis se toma por la tarde el día antes de la intervención clínica (aproximadamente a las 18:00 h), y la segunda dosis se toma por la mañana temprano, el mismo día de la intervención clínica (aproximadamente a las 6:00 h).**

Administraciones en un día:

- **Administración solo por la mañana con ambas dosis tomadas por la mañana el día de la intervención clínica (la primera dosis a las 5:00 h**

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora, o

- Administración el día antes con ambas dosis tomadas por la tarde el día antes de la intervención clínica (la primera dosis a las 18:00 h aproximadamente); el intervalo entre las dos dosis debe ser como mínimo de 1 hora.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Plenvu en niños menores de 18 años. Por tanto, el uso de Plenvu no está recomendado en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada fueron incluidos en los estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con valores elevados en las pruebas de función hepática fueron incluidos en los estudios clínicos.

Forma de administración

Para uso oral.

Dosis 1: el contenido del sobre individual de la dosis

1 se debe mezclar con agua hasta alcanzar los 500 ml. La solución reconstituida debe tomarse durante un período de 30 minutos, seguida de 500 ml de líquido claro en los siguientes 30 minutos.

Dosis 2: el contenido de los dos sobres (sobres A y B juntos) de la dosis 2 se debe mezclar con agua hasta alcanzar los 500 ml. La solución reconstituida debe tomarse durante un período de 30 minutos, seguida de 500 ml de líquido claro en los siguientes 30 minutos.

Además de los líquidos tomados como parte del tratamiento, se puede tomar cualquier cantidad de líquido claro complementario (p. ej., agua, caldo, zumo de fruta sin pulpa, refrescos, té y/ o café sin leche). Nota: se deben evitar todos los líquidos de color rojo o púrpura (p. ej., zumo de grosella negra), ya que pueden teñir el intestino.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El consumo de todo tipo de líquidos debe cesar por lo menos:

- **Dos horas antes del procedimiento clínico con anestesia general o**
- **Una hora antes del procedimiento clínico sin anestesia general**

Información relativa a las comidas

No se debe ingerir ningún alimento sólido desde el inicio del tratamiento hasta después de la intervención clínica.

Se debe aconsejar a los pacientes que dejen transcurrir el tiempo suficiente antes de desplazarse a la unidad clínica una vez que las deposiciones hayan cesado.

Administración dividida en dos días y administración el día antes:

El día antes de la intervención clínica, los pacientes pueden tomar un desayuno ligero, seguido de un almuerzo ligero, que debe finalizar como mínimo 3 horas antes del inicio de la primera dosis.

Administración solo por la mañana:

El día antes de la intervención clínica, los pacientes pueden tomar un desayuno ligero, seguido de un almuerzo ligero, y caldo o yogur natural para la cena, que deberá finalizar a las 20:00 h aproximadamente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.11.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Octubre 2020 y la información para prescribir Versión Octubre 2020 allegado mediante radicado No. 20221066262.

3.1.4.4 MAXIGESIC 500 + 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20190000
Radicado : 20201182947 / 20211129562 / 20221070359
Fecha : 26/04/2022
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Paracetamol (Acetaminofén) + 150 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado

Contraindicaciones:

El uso de este medicamento está contraindicado:

- en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA).
- en pacientes con reacción de hipersensibilidad conocida a paracetamol, ibuprofeno, otros AINEs o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes con alcoholismo activo en forma de ingestión excesiva crónica de alcohol, ya que puede predisponerle a hepatotoxicidad (debido al componente del paracetamol).
- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgica después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- en pacientes con antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal asociados a un tratamiento anterior con AINEs.
- en pacientes con úlcera o hemorragia péptica activa o recurrente previa (dos o más episodios diferenciados de ulceración o sangrado comprobados).
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- en pacientes con trastornos de la formación de la sangre.
- durante el tercer trimestre de embarazo
- en pacientes menores de 18 años

Precauciones y Advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Episodios trombóticos cardiovasculares

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno en dosis bajas (p. ej., ≤ 1200 mg/día) se asocie a un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica diagnosticada, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular solo deben recibir tratamiento con ibuprofeno después de una valoración minuciosa y deberán evitarse las dosis altas (2400 mg/día).

También deberá realizarse una valoración minuciosa antes de iniciar tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se precisan dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Para evitar el riesgo de sobredosis,

- comprobar que otros medicamentos no contengan paracetamol,
- respetar las dosis máximas recomendadas.

Insuficiencia hepática

El uso de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede provocar hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática y la muerte. Asimismo, en los pacientes con alteración de la función hepática o antecedentes de enfermedad hepática, o que reciben tratamiento con ibuprofeno o paracetamol durante periodos prolongados deberá controlarse la función hepática a intervalos periódicos, puesto que se ha descrito que el ibuprofeno tiene un efecto leve y transitorio en las enzimas hepáticas. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con signos de empeoramiento de la función hepática. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática.

Se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidos ictericia y casos de hepatitis mortal, si bien de manera aislada, con ibuprofeno y con otros AINEs. Si las pruebas hepáticas anómalas persisten o empeoran, o si se desarrollan signos y síntomas clínicos que se correspondan con enfermedad hepática, o en caso de manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción, etc.) deberá suspenderse el uso de ibuprofeno. Con ambos fármacos se han notificado casos de hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática, en especial con paracetamol.

Los pacientes que consumen de forma habitual alcohol en cantidades superiores a las recomendadas no deben tomar este medicamento.

Insuficiencia renal

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se precisa ajuste de la dosis de paracetamol en pacientes con enfermedad renal crónica. Existe un riesgo mínimo de toxicidad inducida por paracetamol en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No obstante, debido al componente de ibuprofeno de este medicamento, deberá extremarse la precaución cuando se inicie tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación. Los dos metabolitos principales del ibuprofeno se excretan principalmente en la orina y la alteración de la función renal puede provocar su acumulación. No se conoce la trascendencia de este hallazgo. Se ha descrito que el uso de AINEs puede causar nefrotoxicidad en varias formas, incluidas nefritis intersticial, síndrome nefrítico e insuficiencia renal. La insuficiencia renal derivada del uso de ibuprofeno suele ser reversible. En pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y en pacientes de edad avanzada se precisa extremar la precaución, ya que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede deteriorar la función renal. La dosis debería mantenerse lo más baja posible y debería realizarse un control de la función renal en estos pacientes. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal grave.

Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos.

El uso de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de la angiotensina), un antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y un diurético tiazídico de forma simultánea aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Incluye el uso en medicamentos de combinación fija que contengan más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debería acompañarse de un mayor control de la creatinina sérica, en especial en el momento de inicio de la administración de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases deberá utilizarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada o en los que ya presenten insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis indicada en la ficha técnica en los pacientes de edad avanzada que precisen tratamiento con paracetamol. Aquellos que precisen tratamiento durante más de 10 días deberán consultar al médico para el control de la afección; no obstante, no se precisa reducción de la dosis recomendada. No obstante, deberá extremarse la precaución en relación con el uso de ibuprofeno, ya que no deberían tomarlo adultos mayores de 65 años sin que se tengan en cuenta las enfermedades y los medicamentos concomitantes debido al mayor riesgo de efectos adversos, en especial insuficiencia cardíaca, ulceración digestiva e insuficiencia renal.

Efectos hematológicos

Se han descrito casos aislados de discrasias sanguíneas. Los pacientes con tratamiento prolongado con ibuprofeno deberán someterse a control hematológico periódico.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Defectos de la coagulación

Al igual que otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (dentro del intervalo normal) en sujetos normales. Puesto que este efecto de prolongación del sangrado puede verse exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los medicamentos con ibuprofeno deberán utilizarse con precaución en personas con defectos de la coagulación intrínsecos y aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

Eventos gastrointestinales

Hemorragia, ulceración y perforación digestivas: con todos los AINEs se han descrito casos de hemorragia, ulceración o perforación digestivas, que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de episodios digestivos graves.

El riesgo de sangrado, úlcera o perforación digestiva aumenta con el incremento de la dosis de los AINEs en los pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se trata de úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

Para estos pacientes se debe pensar en la posibilidad de administrar un tratamiento combinado con protectores gástricos (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para los pacientes que necesitan tomar de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros fármacos que probablemente aumenten el riesgo digestivo (ver más adelante y sección 4.5). En pacientes con antecedentes de toxicidad GI, sobre todo si son de edad avanzada, se deberá notificar cualquier síntoma abdominal inusual (en especial, el sangrado digestivo), principalmente en las primeras fases del tratamiento.

Debe aconsejarse precaución en los pacientes que reciban medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

Debido a que contiene ibuprofeno debe administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), así como en pacientes con porfiria y varicela.

Este medicamento deberá suspenderse en caso de signos de sangrado o úlceras digestivos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Deberá evitarse el uso de este medicamento con AINEs de forma concomitante, incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado y perforación digestivos, que pueden llegar a ser mortales.

Hipertensión:

Los AINEs pueden desencadenar hipertensión o empeorar la hipertensión existente y los pacientes que tomen medicamentos antihipertensores con los AINEs pueden presentar una alteración en la respuesta antihipertensora. Se recomienda precaución a la hora de prescribir AINEs a pacientes con hipertensión. La presión arterial deberá controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a intervalos periódicos a partir de entonces.

Insuficiencia cardíaca

Se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs, por lo que se recomienda extremar la precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Reacciones cutáneas graves

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Asma preexistente

No deben administrarse medicamentos con ibuprofeno a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico y deberán utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Efectos oftalmológicos

Se han observado efectos oftalmológicos adversos con los AINEs; por tanto, los pacientes que desarrollen alteraciones visuales durante el tratamiento con medicamentos que contengan ibuprofeno deberán someterse a exploración oftalmológica.

Meningitis aséptica

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha descrito, solo en casos aislados, meningitis aséptica en medicamentos con ibuprofeno, generalmente, aunque no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conjuntivo.

Posibles interferencias con pruebas analíticas

Con los sistemas analíticos actuales, el paracetamol no provoca interferencias con los ensayos de laboratorio. No obstante, hay determinados métodos con los que existe la posibilidad de interferencia, tal como se indica a continuación:

Análisis de orina:

El paracetamol en dosis terapéuticas puede interferir en la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) y provocar resultados falsos positivos. Las determinaciones falsas pueden eliminarse si se evita la ingestión de paracetamol varias horas antes y durante la obtención de la muestra de orina.

Enmascaramiento de signos de infección

Los AINEs pueden enmascarar síntomas de infección y fiebre.

Durante el uso prolongado de analgésicos se puede presentar cefalea, que no debe tratarse aumentando las dosis del medicamento.

Precauciones especiales

Para evitar la exacerbación de la enfermedad o la insuficiencia suprarrenal, los pacientes que han recibido durante mucho tiempo tratamiento con corticosteroides deberán realizar una reducción progresiva del tratamiento en lugar de suspenderlo de forma brusca cuando se añadan medicamentos con ibuprofeno al programa de tratamiento.

Existen algunos datos que señalan que los fármacos que inhiben la ciclooxygenasa o la síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por sus efectos en la ovulación. Este efecto es reversible si se deja de administrar el medicamento.

Una tableta recubierta con película contiene 3,81 mg de lactosa, lo que da lugar a 22,86 mg de lactosa con la dosis diaria recomendada máxima. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con este medicamento (denominados Maxigesic) no se han indicado otros efectos adversos distintos de los del paracetamol solo o del ibuprofeno solo.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

1. Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
2. Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 4. Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
5. Muy raras ($< 1/10\ 000$)
6. No conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Agudización de inflamaciones relacionadas con una infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución en la hemoglobina y el hematocrito.

Se han notificado trastornos hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin purpura) tras el uso de ibuprofeno, pero no necesariamente estuvieron relacionados con el fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpaticomiméticos. Se han notificado otras reacciones alérgicas, pero no se ha establecido una relación causal: enfermedad sérica, síndrome de lupus eritematoso, vasculitis de Henoch-Schonlein, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Entre los efectos adversos metabólicos se incluye la hipopotasemia.

Se han descrito efectos adversos metabólicos, incluida acidosis metabólica, después de una sobredosis masiva con paracetamol.

Ginecomastia, reacción hipoglucémica

Trastornos del sistema nervioso

Mareos, cefalea, nerviosismo, depresión, insomnio, confusión, inestabilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre, coma, parestesia, alucinaciones, anomalías del sueño. Otras muy raras como estimulación paradójica, neuritis Óptica, alteración psicomotriz, efectos extrapiramidales, temblor y convulsiones.

Trastornos oculares

Se ha producido ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o alteraciones en la visión del color) pero suele revertir después del cese del tratamiento. Cualquier paciente

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



con molestias oculares deberá someterse a una exploración oftalmológica en la que se incluyan campos de visión central.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acufenos (en el caso de medicamentos con ibuprofeno)

Trastornos cardiacos

Edema, retención de líquidos.

Se han descrito palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras arritmias cardiacas. Se ha descrito la aparición de hipertensión e insuficiencia cardiaca en Asociación con el tratamiento con AINE.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Mayor espesor de las secreciones de las vías respiratorias.

Reactividad respiratoria, que incluye asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, molestias estomacales y vómitos, flatulencia, estreñimiento, ligera pérdida de sangre de origen digestivo, que puede provocar anemia en casos excepcionales.

Úlcera péptica/digestiva, perforación o hemorragia, digestiva, con síntomas de melena, hematemesis en ocasiones mortal, en especial en pacientes de edad avanzada. Se han descrito estomatitis ulcerosa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn tras la administración.

Con menor frecuencia se han observado gastritis y pancreatitis, esofagitis, formación de estenosis intestinales de tipo diafragma.

Trastornos hepatobiliares

Daño hepático, en especial durante el tratamiento prolongado, insuficiencia hepática. Función hepática anómala, hepatitis e ictericia. En caso de sobredosis, el paracetamol puede provocar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis y Daño hepáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea (incluida de tipo maculopapulosa), prurito, alopecia. Hiperhidrosis, purpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliante.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Reacciones bullosas, incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves. En casos excepcionales, pueden presentarse infecciones cutáneas graves y complicaciones de partes blandas durante una infección por varicela.

Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria, daño en el tejido renal (necrosis papilar), en especial con el tratamiento prolongado.

Nefrotoxicidad en diferentes formas, incluidos nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda y crónica. Posible aumento en el riesgo de carcinoma de células renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Fatiga y malestar.

Exploraciones complementarias

Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa y pruebas de la función hepática anómalas con paracetamol.

Aumento de creatinina y de urea en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento del recuento plaquetario, aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) se asocia a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

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 de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este medicamento no deberá tomarse con otros medicamentos que contengan paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos ni con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) salvo que así lo indique un médico.

Efectos sobre las pruebas analíticas

El paracetamol puede interferir en pruebas analíticas de determinación de ácido úrico sérico mediante ácido fosfotúngstico y pruebas de glucemia con glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Se han detectado las siguientes interacciones de paracetamol con otros medicamentos:

- Fármacos anticoagulantes (warfarina); puede precisarse una reducción de la dosis si se toman paracetamol y anticoagulantes durante un periodo prolongado.
- La absorción de paracetamol se incrementa con sustancias que aumentan el vaciado gástrico, como metoclopramida.
- La absorción de paracetamol disminuye con sustancias que reducen el vaciado gástrico, como propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- El paracetamol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol.
- El riesgo de toxicidad inducida por el paracetamol puede ser mayor en pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas como el alcohol y los anticonvulsivos.
- La excreción de paracetamol puede verse afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas cuando se administra con probenecid.
- La colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra en la hora posterior a la administración de paracetamol.
- Se ha descrito hepatotoxicidad intensa con dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes tratados con isoniazida sola o con otros fármacos para la tuberculosis
- Se ha producido hepatotoxicidad intensa después del uso de paracetamol en un paciente tratado con zidovudina y cotrimoxazol.

Se han detectado las siguientes interacciones del ibuprofeno con otros medicamentos:

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado digestivo
- Anticoagulantes, incluida warfarina: el ibuprofeno interfiere con la estabilidad del INR y puede aumentar el riesgo de hemorragias intensas y, en ocasiones, hemorragia mortal, en especial en el tubo digestivo. El ibuprofeno solo debería utilizarse en

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



pacientes en tratamiento con warfarina si es absolutamente necesario y deberá realizarse un seguimiento estricto.

- El ibuprofeno puede reducir la eliminación renal y aumentar la concentración plasmática de litio.
- El ibuprofeno puede reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos y puede provocar nutrieis e hiperpotasemia en pacientes con estos tratamientos.
- El ibuprofeno reduce la eliminación de metotrexato.
- El ibuprofeno puede incrementar los niveles plasmáticos de glucósidos cardiacos.
- El ibuprofeno puede incrementar el riesgo de hemorragia digestiva, en especial si se toma con corticosteroides.
- El ibuprofeno puede prolongar el tiempo de sangrado en pacientes tratados con zidovudina.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con probenecid, antidiabéticos y fenitoína.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con tacrolimus, ciclosporina, sulfonilureas, antibióticos quinolónicos e inhibidores de CYP2C9 (voriconazol, fluconazol).

Ácido acetilsalicílico

En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a un posible aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes al usar ibuprofeno de manera ocasional.

Este medicamento puede interferir con algunos medicamentos. Por ejemplo:

- warfarina, un medicamento utilizado para prevenir los coágulos de sangre
- medicamentos para tratar la epilepsia o convulsiones
- cloranfenicol, un antibiótico utilizado para tratar las infecciones de oído y oculares
- probenecid, un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota
- zidovudina, un medicamento utilizado para tratar el VIH (el virus causante del sida)
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como isoniazida
- ácido acetilsalicílico, salicilatos u otros AINEs

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- medicamentos para tratar la presión arterial elevada u otras afecciones cardíacas
- diuréticos
- litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de depresión
- metotrexato, un medicamento utilizado para el tratamiento de la artritis y algunos tipos de cáncer
- corticosteroides, como prednisona, cortisona.

Los medicamentos anteriores pueden verse afectados por este producto o pueden afectar al funcionamiento de este medicamento.

Poblaciones Especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia de uso de este medicamento en humanos durante el embarazo.

Ibuprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma negativa a la gestación y al desarrollo del embrión y el feto. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. Se observó un aumento del riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se piensa que el riesgo aumenta en función de la dosis empleada y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida pre y postimplantación, así como la mortalidad embrionofetal. Asimismo, se ha notificado un aumento de la incidencia de distintas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestres del embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si el ibuprofeno lo utilizan mujeres que están intentando concebir o durante el primer o segundo trimestres del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán ser lo más bajas posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidramnios; y a la madre y al recién nacido al final del embarazo a:

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- posible prolongación del tiempo de sangrado y a un efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto

En consecuencia, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Paracetamol

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas tratadas con paracetamol indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, paracetamol puede utilizarse durante el embarazo en caso de indicación clínica. No obstante, deberá utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa y los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia.

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en pequeñas cantidades a la leche materna. No se conocen efectos nocivos para los lactantes.

Teniendo en cuenta los datos objetivos anteriores no es necesario interrumpir la lactancia para el tratamiento breve con la dosis recomendada de este medicamento.

Fertilidad

El uso de este medicamento puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que traten de concebir. En mujeres con dificultad para concebir o que se estén sometiendo a estudios de infertilidad, deberá considerarse la retirada del medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral y uso durante un breve periodo (durante no más de 3 días).

Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten o empeoran o si el medicamento fuera necesario durante más de 3 días. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Adultos

La dosis habitual es de una tableta (500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno) o dos tabletas (1000 mg de paracetamol y 300 mg de ibuprofeno) cada seis horas, según sea necesario, hasta un máximo de seis tabletas en 24 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 3000 mg de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.

Pacientes de edad avanzada

No se precisan modificaciones especiales de la dosis.

Los pacientes de edad avanzada están expuestos a un mayor riesgo de consecuencias graves de las reacciones adversas. Si se considera necesario administrar un AINE, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible. Durante el tratamiento con AINE, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente para detectar la presencia de sangrado digestivo.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

No se precisan ajustes especiales de la dosis.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Se recomienda tomar este medicamento con un vaso lleno de agua.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2022006577 de abril 6 de 2022 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de la nueva asociación con fines de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto en el sentido de negar la asociación de paracetamol (acetaminofén) 500 mg + ibuprofeno 150 mg debido a que es inconveniente por razones de seguridad, tal como se conceptuó en el Acta 03 de 2014 numeral 3.6.1 *“...Todos los productos que contengan acetaminofén en combinación con analgésicos (narcóticos y no narcóticos), antiinflamatorios No esteroides y antiespasmódicos, no deben exceder la concentración de 325 mg de*

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



acetaminofén...”. Concepto que ha sido ratificado en múltiples oportunidades, como en el Acta 24 de 2020 numeral 3.1.4.4.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RINVOQ™ 30 mg

Expediente: 20224485
Radicado: 20221039960 / 20221077683
Fecha: 04/05/2022
Interesado: Abbvie S.A.S

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 30mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.2 Lista de excipientes.
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección Advertencias y Precauciones).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN)
- Embarazo (ver sección Embarazo).

Precauciones y Advertencias

- Infecciones serias

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis (véase REACCIONES ADVERSAS). Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

- Reactivación viral

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase REACCIONES ADVERSAS). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes tratados con RINVOQ en Japón. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

- Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS para información sobre la vacuna antineumocócica conjugada 13- valente y el uso concomitante con RINVOQ).

- Malignidad

El riesgo de malignidades, incluso linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma.

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Se observaron malignidades en estudios clínicos de RINVOQ (véase REACCIONES ADVERSAS). Se observó una tasa más alta de malignidades, conducidas por NMSC, con RINVOQ 30 mg en comparación con RINVOQ 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

- Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, de sus siglas en inglés)

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de MACE, incluido infarto de miocardio (IM), con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con bloqueadores del TNF.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cuando esté evaluando continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan MACE.

- Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE) en pacientes que reciben inhibidores de JAK incluyendo RINVOQ.

En un gran estudio aleatorizado con control activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de TEV dependiente de la dosis con tofacitinib (un inhibidor de JAK diferente) en comparación con los bloqueadores del TNF.

Si se presentan características clínicas de DVT/PE, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

- Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema, en pacientes que recibieron RINVOQ en ensayos clínicos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda RINVOQ e instituya la terapia adecuada (ver REACCIONES ADVERSAS).

- Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos (véase EMBARAZO Y LACTANCIA).

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dl.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1 (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (véase REACCIONES ADVERSAS). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

- Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y DMARD biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ de 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ de 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ de 15 mg en estudios controlados con placebo

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0
Incremento de Peso	1.0	0.3
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.		

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en el grupo RINVOQ de 15 mg y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 12 incluyeron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye herpes oral) y candidiasis oral.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) Incremento de Alanina transaminasa (ALT) Incremento de Aspartato transaminasa (AST) Incremento de Peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ del 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, no se informaron casos activos de TB en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de TB activa para el grupo de RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia de malignidad a largo plazo excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC) fue del 0.8 por 100 pacientes-año para el grupo con RINVOQ de 15 mg en el programa de ensayos clínicos.

Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ de 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de trombosis venosa (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de eventos de trombosis venosa para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluso el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/l en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ de 15 mg como en el grupo con placebo.

Artritis psoriásica

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años- paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

Espondiloartritis axial no radiográfica

Un total de 187 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 116.6 pacientes-año de exposición, de los cuales 35 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad

observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Espondilitis anquilosante

Un total de 596 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en los dos estudios clínicos, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición, de los cuales 228 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Dermatitis atópica

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica con RINVOQ 15 mg o 30 mg en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	22.6	25.4	16.5
Acné	9.6	15.1	2.2
Herpes simple**	4.1	8.4	1.7
Cefalea	5.6	6.3	4.3
Tos	3.2	3.0	1.4
Foliculitis	2.1	3.2	1.1

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Dolor abdominal ***	2.9	2.3	0.8
Nausea	2.7	2.6	0.6
Fiebre	1.7	2.1	1.0
Influenza	2.1	1.5	0.3
Aumento de peso	1.8	1.9	0.6
Fatiga	1.3	1.9	0.6
Herpes zóster	1.6	1.5	0.6
Urticaria	0.9	1.5	0.3
* Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ** Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral *** Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

Otras reacciones adversas notificadas en <1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y/o 30 mg, y en una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la Semana 16 incluyeron candidiasis oral, neumonía y cáncer de piel no melanoma.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanoma ^d
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
		Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal ^d Se presenta como término agrupado			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de TB en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de TB para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



0.4%, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de dermatitis atópica fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7%, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1% y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK $>5 \times$ (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $>5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

Colitis ulcerosa

Se ha estudiado el RINVOQ en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave en un estudio clínico de fase 2b y tres estudios clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 y UC-3) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y en un estudio de extensión a largo plazo (véase ESTUDIOS CLÍNICOS) con un total de 1304 pacientes que representan 1821 años- paciente de exposición, de los cuales un total de 721 pacientes estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

En los estudios de inducción (fase 2b, UC-1 y UC-2), 719 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 45 mg, de los cuales 513 estuvieron expuestos durante 8 semanas y 127 sujetos estuvieron expuestos durante un máximo de 16 semanas.

En el estudio de mantenimiento UC-3 y el estudio de extensión a largo plazo, 285 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 131 estuvieron expuestos durante, al menos, un año, y 291 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 137 estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

Estudios de inducción (fase 2b, UC-1, UC-2)

Tabla 5. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 45mg en estudios de inducción controlados con placebo

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
Foliculitis	0.5	2.2
Herpes simplex*	0.3	2.1
Infección de las vías respiratorias superiores*	6.9	8.3
Acné*	1.3	6.3
Sarpullido*	0.8	3.5
Pirexia	1.6	2.5
* Se presenta como término agrupado		

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y a una tasa mayor que en el grupo de placebo hasta la semana 8 incluyeron herpes zóster y neumonía.

Estudio de mantenimiento (UC-3)

Tabla 6. Reacciones adversas informadas en ≥ 1 % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo+

Reacción Adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Foliculitis	1.6	1.6	3.6
Gripe	1.2	2.8	3.2
Herpes simplex*	1.2	2.4	3.2
Herpes zóster*	0	4.4	4.0
Infección de las vías respiratorias superiores*	18.0	16.4	19.9
Sarpullido*	3.7	4.8	5.2
Cáncer de piel no melanoma*	0	0	1.2
*Pacientes que responden al tratamiento de inducción de 8 semanas con 45 mg de upadacitinib			
* Se presenta como término agrupado			

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes (2:1/10); frecuentes (2:1/100 a <1/10); poco frecuentes (2:1/1000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes zóster ^a Herpes simplex ^a Foliculitis Gripe	Neumonía ^a
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a Linfopenia ^a	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ^a Erupción cutánea ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	
^a Se presenta como término agrupados			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 20.7 % y del 17.5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 38.4 % y del 40.6 %, respectivamente, y del 37.6 % en el grupo de placebo. La tasa de infección a largo plazo para RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 73.8 y 82.6 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección grave durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 1.3 % y del 1.3 %, respectivamente. No se observaron infecciones graves adicionales durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección grave durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 3.2 % y del 2.4 %, respectivamente, y del 3.3 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección grave para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 4.1 y 3.9 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave que reportada con más frecuencia en los estudios de colitis ulcerosa fue neumonía por COVID-19.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa, hubo 1 caso de tuberculosis activa informada en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y 0.4 %, respectivamente, y del 0.8 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.6 y 0.3 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años- paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

En los estudios de inducción controlados con placebo, no se informaron malignidades. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de malignidades, sin incluir el cáncer de piel no melanoma (NMSC), en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.4 %, 0.8 %, respectivamente, y del 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia de malignidades a largo plazo, sin incluir el NMSC, para el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.3 y 1.0 por 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa hubo 1 caso de perforación gastrointestinal informado en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg de durante el estudio de extensión a largo plazo.

Trombosis

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 0.1 % y del 0.3 %, respectivamente. No se informaron eventos adicionales de trombosis venosa con el tratamiento de inducción extendido con RINVOQ 45 mg de. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de trombosis venosa durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.8 %, respectivamente, y del 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 1.0 y 0.7 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de los lípidos

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo durante 8 y 52 semanas, respectivamente, el tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, incluso el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Los cambios con respecto a los valores basales en los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.21 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.65 mmol/l y 0.83 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y aumentó en 0.03 mmol/l y 0.08 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 2.8 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 0.8 % y el 2.4% de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente.

Linfopenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, en el 2.0 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 0.8 % de los pacientes en los grupos de 15 mg y 30 mg de RINVOQ.

Anemia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl, en al menos una medición, se produjeron en el 0.3 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 2.1 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en, al menos una medición, se produjeron en el 0.4 % y el 0.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de RINVOQ. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina y pomelo) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes con dermatitis atópica que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4. En el caso de los pacientes con colitis ulcerosa que utilizan inhibidores fuertes de CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día (hasta 16 semanas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Durante el tratamiento con upadacitinib, se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan pomelo.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Colitis ulcerosa

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menores de 18 años de edad. No hay información disponible.

Población Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

Población con Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Insuficiencia renal grave	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

Población con Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos humanos limitados con RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para fundamentar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos graves y abortos espontáneos.

Con base en estudios en animales, upadacitinib tiene el potencial de afectar a un feto en desarrollo.

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos cuando las hembras preñadas recibieron upadacitinib durante el período de organogénesis con múltiplos de exposición de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (véase Datos). Además, en un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, la administración de upadacitinib no produjo efectos relacionados con el medicamento en las madres ni los cachorros.

Datos

Animales

Se ha demostrado que upadacitinib es teratogénico en ratas y conejos cuando se administra a exposiciones de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (sobre una base de AUC en dosis orales maternas de 4 mg/kg/día y 25 mg/kg/día, respectivamente).

En dos estudios de desarrollo embriofetal de ratas, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el día de gestación (GD) 6 hasta el día GD 17. Upadacitinib fue teratogénico en todos los niveles de dosis estudiados en ratas, excepto en la dosis más baja de 1.5 mg/kg/día. Con las dosis de 4, 5, 25 y 75 mg/kg/día, los efectos relacionados con upadacitinib incluyeron un aumento en 2 malformaciones esqueléticas particulares (deformación de húmero y escápula curva) y con 75 mg/kg/día, aumento en huesos curvos de las patas delanteras y traseras. Adicionalmente con 25 y 75 mg/kg/día, se observó un aumento en la curvatura de costillas, una variación esquelética que también se consideró relacionada con upadacitinib.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En un estudio de desarrollo embrionofetal de conejos, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el GD 7 al GD 19 Upadacitinib fue teratogénico cuando se administró en dosis de 25 mg/kg/día. Los efectos sobre el desarrollo que se observaron con 25 mg/kg/día incluyeron un aumento en las pérdidas posimplantación, aumento en las resorpciones totales y precoces, pesos corporales fetales menores y aumento de la incidencia de malformaciones cardíacas. Además, la toxicidad materna dentro del grupo de dosis de 25 mg/kg/día se evidenció con pérdida de peso, menor consumo de alimentos y mayor incidencia de embarazos abortados.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, se probó el desarrollo de la crías consecuente a la exposición de las madres desde la implantación hasta la lactancia y el destete. Debido a que las manifestaciones de los efectos inducidos durante este período pueden retrasarse, las observaciones continuaron hasta la madurez sexual de los cachorros. Las madres recibieron la dosis de GD 6 hasta el día de la lactancia (LD) 20. Upadacitinib no tuvo efectos a ningún nivel de dosis en las madres o sus crías en los endpoints conductuales o reproductivos.

Mujeres en edad reproductiva

En estudios de desarrollo embrionofetal animal, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos (véase Datos).

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivo eficaces durante el tratamiento y durante las 4 semanas posteriores a la dosis final de RINVOQ.

Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, el tratamiento con upadacitinib no reduce la fertilidad en machos ni hembras con potencial reproductivo (véase DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD).

Lactancia

Se desconoce si upadacitinib/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de upadacitinib en la leche.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/lactantes. RINVOQ no se debe usar durante la lactancia.

Datos

Animales

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Después de la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche con el tiempo fueron aproximadamente 30 veces mayores en la leche en relación con el plasma materno. Aproximadamente el 97% del material relacionado con el medicamento en la leche era el medicamento original.

Vía de administración: oral

Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.
Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosificación y grupo etario

Dosificación y administración

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.
RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARD sintéticos convencionales.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.

Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Upadacitinib es de 15 o 30 mg una vez al día con base en la

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



formulación individual del paciente.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes con alta carga de enfermedad.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser adecuada para pacientes con una respuesta inadecuada a 15 mg una vez al día.
- Se debe considerar la dosis eficaz más baja para el mantenimiento.

Para pacientes ≥ 65 años, la dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En el caso de los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8, se puede continuar con la dosis de RINVOQ 45 mg una vez al día durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total).

Mantenimiento

La dosis recomendada de RINVOQ para el tratamiento de mantenimiento es de 30 mg o 15 mg una vez al día, según la condición individual del paciente. Una dosis de 15 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como aquellos con baja carga de enfermedad. Para pacientes ≥ 65 años, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En pacientes que han respondido al tratamiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales.

- Administración

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

- Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

- Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

- Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dl y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Población Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menores de 18 años de edad. No hay información disponible.

Población geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

Insuficiencia renal grave	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Condición de venta: Con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión CCDS 0520 V 13.00 17032022
- Información para Prescribir Versión CCDS 0520 V 13.00 17032022
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 6.1
- Reporte periódico de seguridad (PSUR por sus siglas en inglés) para Upadacitinib.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Versión Intervalo del reporte del 16 de febrero de 2021 hasta 15 de agosto de 2021
Fecha de Reporte: 01 de octubre de 2021

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva concentración de upadacitinib (30 mg) la cual corresponde a indicaciones actualmente en estudio, por tanto, la aprobación de esta presentación está supeditada a la aprobación de las indicaciones nueva, las cuales están requerida (ver Acta 13 de 2022 SEMNNIMB 3.4.1.6).

3.1.6.2 THIOGAMMA TURBO SET ®

Expediente: 20226761
Radicado: 20221080567
Fecha: 09/05/2022
Interesado: LABORATORIOS REMO S A S

Composición:

Vial (50 ml) contiene 600 mg de ácido tióctico (ácido alfa lipoico

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Trastornos sensoriales en casos de polineuropatía diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones de shock anafiláctico, junto con la administración parenteral de la solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml.

En consecuencia, los pacientes deben ser controlados estrictamente como corresponda. En caso de aparición de síntomas tempranos (como, por ejemplo, prurito, náuseas, malestar general, etc.), la terapia debe suspenderse inmediatamente y, si fuera necesario, deben iniciarse otras medidas terapéuticas

En casos únicos, en pacientes diabéticos descompensados o mal controlados con mal estado general pueden producirse reacciones anafilácticas graves en asociación con el uso de la solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado casos de síndrome autoinmune de insulina (IAS) durante el tratamiento con ácido alfa lipoico. Los pacientes con genotipo de antígeno leucocitario humano, como los alelos HLA- DRB1 * 04: 06 y HLA-DRB1 * 04: 03, son más susceptibles a desarrollar IAS cuando se tratan con ácido alfa lipoico. El alelo HLA- DRB1 * 04: 03 (Cociente de probabilidades de susceptibilidad al IAS: 1.6) se encuentra especialmente en caucásicos, con una prevalencia más alta en el sur que en el norte de Europa y el alelo HLA-DRB1 * 04: 06 (Cociente de probabilidades de susceptibilidad al IAS: 56.6) se encuentra especialmente en pacientes japoneses y coreanos.

La IAS debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia espontánea en pacientes que usan ácido alfa lipoico

Reacciones adversas

En la evaluación de los efectos secundarios se utilizan las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($>1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10,000$)

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: Trombopatía

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia desconocida:

-Síndrome de insulina autoinmune

- Reacciones alérgicas de la piel (urticaria, picazón, eccema, erupción cutánea), reacciones alérgicas sistémicas (incluido shock anafiláctico).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuencia desconocida: como resultado de la mejor utilización de la glucosa, los niveles de azúcar en la sangre pueden caer. En tales casos, se han observado síntomas similares a la hipoglucemia con mareos, sudoración, dolores de cabeza y problemas de visión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros:

-Cambios y/o alteraciones en el sentido del gusto.

-Convulsión

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos oculares
Muy raros: Visión doble.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raros: Púrpura.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Muy raros: reacciones en el punto de perfusión.
Frecuencia desconocida: después de una infusión intravenosa rápida, pueden aparecer síntomas como presión en la cabeza y dificultad respiratoria, aunque estos disminuyen espontáneamente.

Interacciones

La administración concomitante de cisplatino con la solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml conduce a la pérdida de eficacia del cisplatino.

El efecto reductor del azúcar en la sangre de la insulina o los antidiabéticos orales puede reforzarse.

La monitorización estrecha de los niveles de azúcar en la sangre está indicada durante la terapia con ácido tióctico, particularmente durante la fase inicial. En casos individuales para evitar la hipoglucemia, es necesario reducir la dosis de insulina o la dosis de los antidiabéticos orales.

La ingesta regular de alcohol representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo y la progresión de patologías neuropáticas y, por lo tanto, puede afectar también el éxito del tratamiento con la solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml. Se recomienda a los pacientes con polineuropatía diabética que eviten el consumo de alcohol. Esto se aplica también a los intervalos sin terapia

Vía de administración

En adultos, se recomienda la fase de tratamiento inicial durante un período de 2 a 4 semanas una vez al día por vía parenteral (infusión intravenosa). Una vez completada la terapia de infusión, se recomienda el uso diario de tabletas recubiertas de ácido tióctico de 600 mg.

En adultos, la infusión intravenosa es lenta, los contenidos se administran durante al menos 30 minutos. La infusión se realiza directamente desde el frasco utilizando un set de infusión estándar y la bolsa de suspensión protegida contra la luz que lo acompaña. Debido a que el principio activo es fotosensible, la botella de infusión debe retirarse de la caja de cartón solo poco antes de la administración. Se debe garantizar el tiempo mínimo de infusión de 30 minutos. El producto puede diluirse solo con solución salina fisiológica.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y grupo etario

Adultos

En los síntomas graves (muy pronunciados) en la polineuropatía diabética en adultos, se recomienda la administración intravenosa de una dosis diaria de 600 mg de ácido tióctico (equivalente a una ampolla de solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml).

Población pediátrica

La solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml no debe usarse en niños debido a que no hay experiencia clínica para este grupo de edad.

Insuficiencia hepática

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, la solución para perfusión de ácido tióctico 600 mg/50 ml, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20221080567

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva concentración de ácido tióctico 600 mg/50 ml para la indicación “*Trastornos sensoriales en casos de polineuropatía diabética*”. La Sala considera que a la luz del estado del arte existe incertidumbre sobre la eficacia del producto en la indicación solicitada.

Como soporte a la indicación el interesado hace alusión a los estudios ALADIN 1 y 3 y SYDNEY y algunos metaanálisis, todos publicados hace más de 10 años, los cuales obtuvieron resultados heterogéneos y algunos autores consideran la evidencia de limitada calidad, por lo cual, recomiendan el desarrollo de estudios adecuados que permitan corroborar o contradecir la hipótesis de eficacia del ácido tióctico para el alivio de los síntomas sensoriales de la polineuropatía diabética. Tampoco parece existir evidencia de la utilidad y seguridad a largo plazo, asunto clave pues se trata de una condición de salud crónica.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado a que presente información actualizada sobre la eficacia y balance beneficio-riesgo del producto de la referencia en la indicación solicitada, antes de conceptuar sobre la nueva concentración.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 MARTESIA® 150 MG

Expediente : 20015002
Radicado : 20191130729 / 20211043554
Fecha : 08/03/2021
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Mega Labs S.A ruta 101 kilómetro 23500 Zona Franca Parque de las Ciencias Canelones Uruguay

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 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. 2020015291 emitido mediante Acta 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.31, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos considera que no dan respuesta satisfactoria para adicionar como nuevo fabricante a Mega Labs S:A “ruta 101 kilómetro 23500 Zona Franca Parque de las Ciencias Canelones Uruguay” por cuanto:

- Los resultados solicitados de los perfiles de disolución no son presentados en al menos tres puntos de muestreo (excluyendo cero) tanto para el producto test como producto referencia. Allega resultado solo a 15 minutos, no dando cumplimiento con lo establecido en el numeral 10.6 de la resolución 1124 de 2016 que establece *“Un mínimo de tres puntos de tiempo (excluyendo cero) deben ser incluidos, los puntos de tiempo tanto para el comparador y el producto test deben ser los mismos. Los intervalos de muestreo deben ser cortos para una comparación de los perfiles (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 45 Y 60 minutos para una forma de dosificación de liberación inmediata). El punto de tiempo de 15 minutos es fundamental para determinar si un producto se disuelve muy rápidamente y para determinar si f2 debe calcularse”*

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- No allega el certificado de análisis de los productos test y referencia, en su lugar, presenta un documento que no corresponde a un certificado de análisis ya que no se evidencian las pruebas analíticas completas a cumplir, ni especificaciones, ni resultados de aprobación del producto terminado, ni firma del responsable de la realización y aprobación del mismo.

3.1.7.2 MUTUM CR® 10 MG

Expediente: 19908056
Radicado: 20211111218
Fecha: 09/06/2021
Interesado: TECNOFARMA COLOMBIA SAS
Fabricante: LABORATORIOS ELEA PHOENIX S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: oxibutinina clorhidrato 10,0 mg.

Forma farmacéutica: comprimido recubierto de liberación prolongada

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

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

Allegar autorización del patrocinador Osmotica Pharmaceutical Corp para presentar el estudio presentados ante el Invima.

Aclarar la información presentada desde el folio 173 al folio 192 que corresponde a Osmotica no tienen información que vincule con los estudios presentados con comidas y en ayuno para el producto del expediente 19908056 Oxibutinina Clorhidrato de 10,0 mg tableta de liberación prolongada, adicional figura otro fabricante.

Aclarar el número de lote del producto test por cuanto no coincide.

Allegar un comparativo de información de la composición del producto test utilizado en el estudio que corresponde a la concentración de 15 mg frente la información que

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



le corresponde al producto de concentración de 10 mg que corresponde a este trámite expediente 19908056.

Allegar el estudio correspondiente para bioequivalencia para el producto Mutum CR 10 mg, por cuanto, no está presentando información, tenga en cuenta que, si el interés es presentar un estudio invivo con una concentración superior y optar a bioexención por proporcionalidad, debe dar cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3, además de manifestar la petición. Se le aclara que para optar a bioexención debe ser realizado frente a un producto que tenga aprobado el estudio in vivo y cumplir lo antes mencionado.

Allegar el formato de solicitud de bioequivalencia diligenciado completamente con los datos requeridos de los productos test y referencia, entre ellos, potencia, tamaño del lote. Adicional precisar en la solicitud si es estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Mutum CR 10 mg o para el producto Mutum CR 15 mg.

Del estudio allegado del producto Oxibutinina Clorhidrato de 15,0 mg tableta de liberación prolongada debe:

- **Allegar Certificado que el centro AAI Pharma Inc estaba autorizado por una agencia en el periodo que se desarrollaron los estudios.**
- **Cuál fue el coeficiente de varianza para la determinación de los participantes en los estudios.**
- **Aclarar el fabricante del producto test, porque según la base de datos del Invima es Laboratorios Elea Phoenix, pero de conformidad con la información allegada en el estudio con comidas el fabricante es Osmotica pharmaceutical Corp (folio 42).**

Allegar información tabulada de las concentraciones medidas en cada sujeto y el tiempo de muestreo para cada producto, adicional el control de toma de muestras sanguíneas que realizaron a los sujetos del estudio de bioequivalencia (resolución 1124 de 2016 numeral 7.8).

Allegar los cromatogramas de las muestras de los participantes (20% del total obtenido), los cuales deben contener la información que permita la trazabilidad como es fecha, identificación de la muestra, volumen de inyección.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Allegar las condiciones analíticas de la validación analítica y resultados obtenidos de los parámetros realizados versus la técnica analítica utilizada en el análisis de las muestras.

Allegar consentimientos informados de los participantes y resultados de los análisis preclínicos antes del inicio del estudio, donde se evidencie que cumplen los criterios para poder participar en el estudio.

Allegar el protocolo donde se evidencien los tiempos establecidos de toma de muestra y los datos del tiempo transcurrido entre la administración del producto farmacéutico y la toma de muestras de sangre, en un formato claro (Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8).

Aclarar por qué los informes de los estudios son allegados en documentación no membretada del centro que realizó los estudios.

Allegar certificados analíticos de los principios activos y de los estándares primarios utilizados.

Allegar los resultados de estabilidad de las muestras que cubran el período comprendido desde la toma hasta el análisis de las mismas y su estabilidad a la condición de -70°C .

Allegar una declaración firmada que el producto corresponde al presentado en el grupo de registro sanitario resolución 1124 de 2016 numeral 7.8.

3.1.7.3 ACIDO VALPROICO 250mg

Expediente : 20116613
Radicado : 20191094969 / 20201091611 / 20201132450 / 20211078527 /
20211064230 / 20211066963
Fecha : 22/04/2021
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 250mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021011706 de 8 de Abril 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.

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y alcances respecto al concepto de negación del Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.7.7, y recomienda aprobar los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad para el producto Acido Valproico 250 tableta liberación retardada frente al producto Acido Valproico 500 mg liberación retardada, que corresponde al biolote aprobado en el acta 09 de 2022 numeral 3.1.7.3 ambos productos fabricados por Tecnoquímicas S.A., Km 23 Vía Cali – Jamundí, Colombia.

Se le aclara al interesado que debe presentar la información de la estabilidad natural del producto, entre otros, lo cual será revisado por el grupo de registro previo al otorgamiento del registro sanitario.

**3.1.7.4 PREGABALINA CAPSULA DE 75 MG
PREGABALINA CAPSULA DE 150 MG
PREGABALINA CAPSULA DE 300 MG**

Expediente: 20044691
Radicado: 20211089149
Fecha: 06/05/2021
Interesado: LABORATORIOS ECAR S.A
Fabricante : LABORATORIOS ECAR S.A

Composición:

- Cada cápsula contiene 75mg de pregabalina
- Cada cápsula contiene 150mg de pregabalina
- Cada cápsula contiene 300 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: cápsula

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

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Allegar certificado de calificación del equipo con el cual desarrollaron la prueba de solubilidad, evidencia que hace parte del listado de equipos en el sistema de calidad.

Aclarar el procedimiento que realizó para la prueba de solubilidad por cuanto se evidencia que no fue realizada de forma correcta, ni con el equipo adecuado, no evidencia control de temperatura ni velocidad de agitación; no se realizó con el API en la dosis más alta de una formulación farmacéutica sólida de administración por vía oral, en un volumen de 250 mL o menor de medio acuoso en el rango de pH de 1,2 a 6,8 , etc, Debe dar cumplimiento con criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016 numeral 10.1.1.1. El protocolo y la técnica de solubilidad e informe de la prueba deben dar cumplimiento con la resolución citada. Tenga en cuenta que la solubilidad y permeabilidad son requisito para optar a bioexención adicional de la formulación del producto farmacéutico.

Allegar la información de los certificados de calificación del equipo utilizado para la prueba de solubilidad, allegar evidencia que está incluido en el listado documental.

Aclarar cuál es la clasificación BCS que le corresponde al API a ser utilizado en la fabricación de su producto por cuanto en el folio 109 lo reportan como clase 3 (alta solubilidad baja permeabilidad) de ser así tiene que cumplir los criterios establecidos para bioequivalencia para el producto dependiendo de la clasificación numeral 10.2 de la resolución 1124 de 2016.

Considerando que la fecha de fabricación del 2019 allegar el tiempo de fecha de vencimiento en el ítem que corresponde del formato de presentación y evaluación de estudios de bioequivalencia ASS RSA FM079.

Allegar comparativo de proceso de fabricación para las tres concentraciones del producto, por cuanto solo cambian peso de la tableta.

Aclarar a qué corresponden las diferencias a los 5 minutos entre los resultados obtenidos entre los productos test y referencia.

Aclarar la temperatura bajo la cual se desarrolló los perfiles de disolución por cuanto en la desgasificación indican una temperatura de 30°C, información allegada en el protocolo y en el informe de disolución

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Allegar la prueba de disolución para control de calidad (Resolución 1124 numeral 7.8).

Unificar la forma farmacéutica del producto por cuanto expresa en algunos documentos cápsulas y en otros, tabletas.

Aclarar las desviaciones de los resultados obtenidos en los primeros 10 minutos por cuanto está evidenciando resultados muy variables tenga en cuenta que este criterio debe cumplir en el perfil de disolución. *Al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil. Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de, f_s . Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%;* Resolución 1124 de 2016 numeral 10.6. Tenga en cuenta que el análisis de resultado presentado en el numeral 9.4 del informe de perfil de disolución folio 185 no es aceptable porque debe dar cumplimiento al criterio de variación por cuanto el equipo de disolución como el producto deben cumplir para la obtención de este criterio.

Aclarar el comportamiento del producto ensayo Pregabalina cápsula 300mg en la disolución en medio pH 6,8, se evidencia un porcentaje liberación mayor a un tiempo menor y después se invierte reportando una concentración menor a un tiempo mayor evidenciándose un comportamiento atípico, (folio 182).

Aclarar el comportamiento del cromatograma del folio 433 a pH 6,8.

Aclarar la razón del activo Paroxetina Clorhidrato allegado en la información de la tabla 1 “Especificaciones pruebas a validar” (folios 1101,1105,1106)

Allegar tabulados los parámetros para la transferencia del método analítico para la cuantificación de perfiles de disolución de pregabalina cápsula en producto terminado. Adicionalmente, allegar un comparativo entre cromatogramas y aclarar el cambio de escala en los cromatogramas, fechas de realización; aclarar la diferencia entre los perfiles de disolución presentados en la validación y la transferencia; tenga en cuenta que debe presentar los coeficientes de variación entre los mismos y la prueba de robustez cuando aplique.

Aclarar por qué identifica el nombre de la secuencia “Adrenalina iny proc” en el folio 1148.

Tenga en cuenta que cada expediente debe tener concepto de bioequivalencia y evidenciar lo correspondiente en la base de datos del Invima, se evidencia que está

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



presentando lo de bioequivalencia bajo el expediente 20202208 como una evaluación farmacológica.

3.1.7.5 ZOVILAM®

Expediente : 20139315
Radicado : 2017192063 / 20191007313 / 20191127168 / 20211068698
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Mylan Laboratories Ltda
Fabricante : Mylan Laboratories Limited, F-4, F-12, Malegaon M.I.D.C, Sinnar, Nashik – 422113, Maharashtra state, India

Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina + 300 mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021009959 24 de Marzo de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del recurso de reposición y recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto ZOVILAM (Lamivudina y Zidovudina 150 mg / 300 mg) tabletas fabricado por Mylan Laboratories Limited, F-4, F-12, Malegaon M.I.D.C, Sinnar, Nashik – 422113, Maharashtra state, India frente al producto de referencia Combivir (Lamivudina/Zidovudina) 150/300 mg Tabletas fabricado por GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC27709.

- Revisada la información allegada por interesado en el anexo al expediente radicado 20191127168 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aceptar la adición del fabricante Mylan Laboratories Limited plot No II, 12 & 13 Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-11, sector-111, Pithampur 454775, Dist, Dhar, Madhya Pradesh, toda vez que no allegaron los soportes (*validación, los perfiles de disolución comparativos, transferencia y procesos de fabricación*) para dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.6 MULTERF 14 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20193315
Radicado: 20201223453 / 20211144255
Fecha: 23/07/2021
Interesado: NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : COMBINO PHARMA-MALTA LTD

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 14mg de teriflunomida

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 el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- Justificar porque no realizan el estudio in vivo en estado postprandial, dado que la ficha técnica del producto de referencia Aubagio 14 mg indica que se puede administrar con o sin comidas, lo anterior teniendo en cuenta el numeral 7.4.3.1. de la resolución 1124.
- Aclarar la razón por la cual determinan bioequivalencia entre el producto test frente al producto de referencia 1 únicamente, dado que se evaluó también el producto test frente al producto de referencia 2 y justificar por qué presentan dos productos de referencia para el estudio.
- Allegar información que soporte el coeficiente de variación intrasujeto utilizado para la determinación del tamaño de muestra (estudios previos o datos publicados).
- Allegar los resultados que se obtuvieron en los parámetros farmacocinéticos (*intra-subject C.V. (%)*, *geometric LSmeans*, *90% confidence limits (%)*) entre el producto test y producto de referencia-2 y indicar la potencia estadística final del estudio.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Indicar el tamaño y número del lote industrial del producto Test sobre el cual se realizó el estudio, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, (Resolución 1124 de 2016)
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.
- Allegar diligenciado el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) código ASS-RSA-FM079”, toda vez que en el anexo 10 no se evidencia el formato.

3.1.7.7 CIVENISTU® 500

Expediente : 20160059
Radicado : 20191049217 / 20201156318 / 20211081950
Fecha : 27/04/2021
Interesado : CIPLA LTDA
Fabricante : CIPLA LIMITED

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ranolazina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021012104 de 12 de Abril de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo 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 ratificar la negación de bioexención para el producto CIVENISTU® 500 emitida en la resolución 2021012104 de 12/04/2021. Lo anterior, por los motivos expuestos a continuación:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- No procede el argumento del interesado de que el punto de negación no fue puesto en conocimiento mediante auto de requerimiento, dado que si se requirió como se describe en acta 27 de 2019 SEM numeral 3.1.7.4 y auto de requerimiento No. 20191049217 del 26/06/2020, tal como se describe a continuación:

“Allegar protocolo e informe final de validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución completa para cada uno de los pHs (pH 1,2, pH 4,5 y Ph 6,8) incluyendo todas las pruebas, entre ellas el efecto del filtro. Presentar los respectivos soportes Instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que la validación debe realizarse previo a los perfiles de disolución.”

- En contraste con lo argumentado por el interesado en el recurso, la sala considera que las validaciones separadas para la prueba multimedia sí proporcionan información relevante para los medios, diferente al de control de calidad. Estas validaciones garantizan la confiabilidad de los resultados de los perfiles de disolución de pruebas multimedia, proporcionando información relevante en términos de precisión, exactitud, linealidad, estabilidad, especificidad, entre otras, para cada pH evaluado. En ese sentido, la sala considera necesario que el estudio de bioexención cuente con soportes de validación para cada pH de manera independiente, o que en su defecto se evalúen los principales parámetros de validación a cada pH con el fin de garantizar la confiabilidad de los resultados.
- La Sala reafirma que los perfiles de disolución comparativos en el rango de pH multimedia no se generan intencionalmente para demostrar el cumplimiento de las especificaciones, teniendo en cuenta que este enfoque sólo se aplica para la prueba de disolución de control de calidad. Adicionalmente, se aclara que la equivalencia de productos multifuente frente a un producto de referencia no debe confundirse con la prueba de disolución en el medio de control de calidad, la cual es una herramienta para la caracterización de la calidad de los productos farmacéuticos orales. Lo anterior conforme lo establecido en el numeral 10 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016:

“Durante las últimas tres décadas las pruebas de disolución se han convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los productos farmacéuticos orales. El ensayo de disolución, en un principio exclusivamente una prueba de control de calidad está emergiendo como una prueba de equivalencia sustituta para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Para estos productos (típicamente formas de dosificación oral sólidas que contienen sustancias activas con propiedades adecuadas) la similitud en los perfiles de disolución in vitro, además de comparaciones de excipientes y un análisis riesgo-beneficio, se

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



puede utilizar para documentar la equivalencia de un producto multifuente frente a un producto de referencia.

Cabe señalar que aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) (20) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.”

Por lo anterior, la Sala considera que es necesario tener en cuenta la distinción de los enfoques para equivalencia terapéutica y control de calidad, sin demeritar la relevancia de ambos tipos de pruebas para soportar la calidad, seguridad y eficacia de un producto multifuente.

**3.1.7.8 LENALIDOMIDA 10 MG CÁPSULA
 LENALIDOMIDA 25 MG CÁPSULA**

Expediente: 20206895
Radicado: 20211142562
Fecha: 21/07/2021
Interesado: EXELTIS SAS
Fabricante : NATCO PHARMA LIMITED

Composición:

- Cada capsula dura contiene 10mg de lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 25mg de lenalidomida

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Aclarar si en el momento de la realización de estudio, el centro se encontraba certificado y/o reconocido por algunas de las agencias mencionadas en el artículo 2 de la resolución 662 de 2022 teniendo en cuenta que se allegó reporte de inspección del centro con fecha posterior al desarrollo de estudio de Bioequivalencia en folios 2580 – 2601. Adicionalmente, el interesado debe allegar certificado y/o reconocimiento del centro dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
2. Aclarar si el producto de estudio se encuentra autorizado por alguna de las agencias de referencia mencionadas en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. De estar autorizado por alguna de estas agencias allegar CPP y/o CVL.
3. Justificar por qué no se muestreó hasta las 72 horas según se indica en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.5.
4. Allegar resultados del parámetro de integridad de la dilución correspondiente a la validación bioanalítica.
5. Allegar cromatogramas de la validación analítica (mínimo 20%).
6. Aclarar las características del ingrediente activo (caracterización de la forma polimórfica) empleado en la formulación y justificar que la forma polimórfica no tiene afectación en la solubilidad y por tanto, en el comportamiento farmacocinético del producto.
7. Aclarar el tamaño del Lote industrial del producto test empleado en el estudio in vivo e in vitro. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 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.
8. 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.
9. Allegar CRF (Formatos de reporte de casos) de los voluntarios retirados en el estudio de bioequivalencia. Justificar el seguimiento del estado de salud de estos voluntarios por parte del investigador principal.
10. Aclarar si el fabricante del producto de estudio contaba con certificación BPM vigente al momento de realización del estudio de Bioequivalencia, es decir para el año 2017. Adicionalmente, allegar el respectivo soporte.
11. Aclarar si los resultados allegados para el parámetro de arrastre (*carry-over*) en la validación bioanalítica corresponden a una inyección de muestra blanco después de una muestra de alta concentración o estándar de calibración en el límite de cuantificación más alto de acuerdo con lo recomendado en guías internacionales de validación analítica.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



12. La fórmula cuali-cuantitativa presentada para el producto Lenalidomida 10 mg cápsula no cumple con los criterios establecidos por la Resolución 1124 de 2016 en cuanto a proporcionalidad de la dosis por lo cual no podría optar a bioexención (numeral 10.3.1. del anexo técnico 1 Res. 1124/2016). Por lo anterior, el interesado debe allegar estudio in vivo para soportar la bioequivalencia de Lenalidomida 10 mg Cápsula. En caso que el fabricante considere necesario reformulación que le permita optar a bioexención deberá allegar nuevo estudio de perfiles de disolución anexando soportes requeridos por la resolución 1124 de 2016, por ejemplo validación analítica para cada pH, cromatogramas, certificados de análisis de los productos de estudio, etc.
13. La justificación allegada en folio 2757 en cuanto a la validación analítica de perfiles de disolución no es válida, teniendo en cuenta que es necesario la validación para cada medio de disolución con el fin de demostrar la confiabilidad de los resultados analíticos a pH 1.2, 4.5 y 6.8. En ese sentido, el interesado debe allegar validación analítica a cada medio de disolución. Se aclara que este requerimiento es aplicable a una nueva formulación que pueda optar a bioexención conforme a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
14. Allegar datos primarios de los perfiles de disolución que soportan el estudio de bioexención de Lenalidomida 10 mg cápsula. Adicionalmente, allegar metodología analítica para la realización de los perfiles de disolución a cada pH evaluado y cromatogramas de los perfiles de disolución realizados (mínimo 20%). Se aclara que este requerimiento es aplicable a una nueva formulación que pueda optar a bioexención conforme a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

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

3.1.7.9 MYSTIKA® (PREGABALINA) 75 MG

Expediente : 20174127
Radicado : 20191244572 / 20211009643
Fecha : 22/01/2021
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición:
Cada tableta contiene 75 mg de Pregabalina
Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014332 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.7.15, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro del producto PREGABALINA 75 MG Tableta Recubierta fabricado por Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. con domicilio en Calle 3 No. 519, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina; frente al producto de referencia LYRICA (Pregabalina 75 mg Cápsula) de Pfizer SRL Argentina Buenos Aires.

3.1.7.10 GLIMEPIRIDA 4 MG

Expediente: 19915564
Radicado: 20211098673
Fecha: 21/05/2021
Interesado: TECNOQUIMICAS S.A.
Fabricante: TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 4mg de glimepirida

Forma farmacéutica: tableta

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

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

- **Aclarar el procedimiento utilizado en la validación RES-VAL-TEC-151-GMP-V.01 para mezcla de buffer, ya que no se evidencia que la lectura de los parámetros se haya realizado a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8), así como tampoco se evidencia una justificación técnica ni pruebas que aseguren la integridad de las muestras a estas condiciones. Se aclara que si la validación no fue realizada a cada pH**

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(1,2; 4,5 y 6,8), no podrían ser aceptados los perfiles para la concentración de glimepirida 4mg.

- Adjuntar los resultados y los criterios de la evaluación de los parámetros: curva de calibración, linealidad, rango, límite de cuantificación, precisión, especificidad, exactitud, precisión intermedia, efecto del filtro, repetibilidad y estabilidad de glimepirida para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir el criterio de aceptación para cada uno de ellos. Allegar 20% de los cromatogramas completos de estas evaluaciones (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc), excepto para especificidad y exactitud.
- Allegar copia del estudio *in vivo* realizado con el medicamento test glimepirida 2mg (lote 8J2259A, potencia: 103.9%) fabricado por Tecnoquímicas SA.
- Allegar formula cuali-cuantitativa del biolote de glimepirida 2mg utilizado en el estudio *in vivo* y aprobada.

3.1.7.11 AMIODARONA 200MG TABLETAS NF

Expediente : 20043928
Radicado : 20201164005 / 20211103391
Fecha : 27/05/2021
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de Amiodarona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003980 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.47, 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. 20211103391 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.47, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto amiodarona 200mg tabletas, fabricado por Laboratorios La Santé S.A., de Bogotá D.C. (Colombia) comparado frente al producto

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de referencia Cordarone® amiodarona 200mg tabletas, fabricado por Sanofi Winthrop Industrie S.A., de Paris – Francia.

3.1.7.12 LAPATINIB 250mg

Expediente : 20188471
Radicado : 20201165108 / 20211166187 / 20211171379
Fecha : 26/08/2021
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007848 emitido mediante Acta No. 02 de 2021, numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 2 de 2021, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto: LAPATINIB 250 MG TAB. RECUBIERTA por las razones expuestas a continuación:

1. La Sala considera que el estudio debe ser realizado en estado estacionario y con pacientes, por razones de seguridad. Ahora bien, en caso de aceptar el argumento expuesto por el interesado el cual se basa en el cumplimiento del borrador publicado por la EMA en el momento en que se desarrolló el estudio (año 2019-2020), la Sala considera que el estudio también debió haberse realizado en condiciones de alimentación, dada la administración de una manera estandarizada respecto a las comidas (la exposición sistémica aumenta significativamente cuando se administra con alimentos). Sin embargo, tampoco se allegó este estudio, el cual también es necesario teniendo en cuenta que el producto se debe tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de las comidas. De esta manera se incumple lo establecido en el numeral 7.4.3.1 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016:

(...)” Los estudios en estado de ayuno son los más comunes, sin embargo, cuando se conoce que el producto causa alteraciones gastrointestinales si se administra en

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ayunas, o si el etiquetado del producto de referencia restringe la administración a sujetos en el estado postprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.”

Por otra parte, la literatura indica lo siguiente para el producto innovador:

La exposición sistémica a lapatinib aumenta cuando se administra con alimentos. Los valores de AUC de lapatinib fueron aproximadamente 3 y 4 veces mayores (C_{max} aproximadamente 2,5 y 3 veces mayores) cuando se administró con una comida baja en grasas (5 % de grasa [500 calorías]) o con una comida rica en grasa (50 % de grasa [1.000 calorías]) respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La exposición sistémica a lapatinib también se ve afectada por la hora de administración en relación con la ingesta de alimentos. Cuando lapatinib se administró 1 hora después de ingerir una comida con bajo o alto contenido en grasas, los valores medios del AUC fueron aproximadamente 2 y 3 veces mayores respectivamente, en comparación con lapatinib administrado 1 hora antes de un desayuno bajo en grasas.

Adicionalmente, la sala especializada de medicamentos no acepta el argumento expuesto por el interesado de tomar el producto sólo con la alternativa de una hora antes de las comidas. Lo anterior, por cuanto solo se garantiza intercambiabilidad del producto cumpliendo estrictamente con la información farmacológica propuesta por el producto de referencia.

2. El interesado allega certificado de aceptación de BPM expedido por Invima (No. 0472-15) en folios 819 - 820, sin embargo, éste no estaba vigente en el momento de fabricación del producto test (Jun-2019). Adicionalmente, el interesado allegó certificado BPM (No. 001/2020/RO) otorgado por la Agencia de Romania en folios 823 – 824 con vigencia desde 17/01/2020 que corresponde a una fecha posterior a la fabricación del producto test empleado en el estudio de Bioequivalencia. Tenga en cuenta que el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016 indica lo siguiente: ***“el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los productos deben ser fabricados siguiendo las normas de BPM”.***

3. El interesado no allegó soportes cromatográficos de la validación bioanalítica. En el anexo 11 de la respuesta a auto, folios 353 – 797 allegó cromatogramas que

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



corresponden a los voluntarios 33 a 42 que participaron en el estudio de bioequivalencia y no a cromatogramas de la validación, tal como fue solicitado en el auto de requerimientos.

4. No se evidenció en la póliza allegada que a los voluntarios se les garantizara el cubrimiento integral en salud relacionado con la investigación y las posibles consecuencias derivadas de la misma. La póliza allegada tiene vigencia de 29/01/2019 a 28/01/2020 y el estudio fue concluido el 26/02/2020 (fase clínica, bioanalítica y estadística) como reposa en el informe del estudio clínico – código No.: SLS-BE-0117-18-LAPA versión 02, folio 108.

3.1.7.13 ETURA® TABLETAS 5 MG (APIXABAN 5MG)

Expediente: 20200986
Radicado: 20211074342
Fecha: 19/04/2021
Interesado: DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de apixaban

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

1. Allegar el protocolo de la validación bioanalítica. En el formato de presentación se indica que el código es MP0297 y que se encuentra en el folio 4025, sin embargo, éste corresponde a un procedimiento para cuantificar el analito y no al protocolo de la validación bioanalítica.
2. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación.
3. Allegar el estudio comparativo in vitro con sonda nasogástrica

3.1.7.14 ETURA® TABLETAS 2,5 MG (APIXABAN)

Expediente: 20209691

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado: 20211171060
Fecha: 25/08/2021
Interesado: DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:
Cada tableta contiene 2,5mg de apixaban

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

1. Justificar por qué no se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, en lo relacionado a: (...) *Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de f2. Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%.*
2. Aclarar y justificar por qué los perfiles de disolución se realizaron con un lote (lote ET20060) diferente al biolote (lote ET16049).
3. Allegar el protocolo de validación de los perfiles de disolución, toda vez que no se evidencia que dicha validación se haya realizado tanto para para el método como para el sistema. Adicionalmente, para la validación, allegar la técnica analítica de disolución empleada junto con los datos primarios (pesos, áreas, si hubo diluciones, etc).
4. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución. Los cromatogramas allegados solo corresponden a la validación analítica.
5. Aclarar las fechas de realización de la validación y de los perfiles. En la tabla de resultados de los perfiles se indica que fueron realizados en diciembre de 2020, sin embargo, la validación se indica que fue realizada en 2021. Se recuerda que los perfiles de disolución deben llevarse a cabo después de la validación del método analítico.
6. Se recuerda que este trámite está condicionado a la aprobación del estudio in vivo con radicado 20211074342.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 CHAMPIX 0,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS CHAMPIX 1,0 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 19980462 / 19980463
Radicado: 20201058543 / 20201058544
Fecha: 12/03/2020
Interesado: Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 0,5mg de vareniclina tartrato
- Cada tableta recubierta contiene 1mg de vareniclina tartrato equivalente a vareniclina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en la terapia para dejar de fumar.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

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
- Inserto basado en CDSv 21.0 del 26 de Julio de 2018 V2.0 allegado en el radicado inicial
- Información para prescribir versión basado en CDSv 21.0 del 26 de Julio de 2018 V2.0 allegado en el radicado inicial

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Las terapias para dejar de fumar tienen mayores posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados a dejar de fumar y cuentan con asesoramiento y apoyo adicional.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis recomendada de vareniclina es 1 mg dos veces al día, después de una semana de titulación implementada en la siguiente forma:

Días 1 – 3:	0.5 mg una vez al día
Días 4 – 7:	0.5 mg dos veces al día
Día 8 – Final del tratamiento	1 mg dos veces al día

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosificación de la vareniclina se debe iniciar 1 semana antes de esa fecha. Como alternativa, se puede adoptar un método flexible para dejar de fumar: El paciente puede empezar la administración de vareniclina y posteriormente dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento. (Ver 5.1 Propiedades Farmacodinámicas – Flexibilidad para Establecer la Fecha para Dejar de Fumar).

Los pacientes deben recibir tratamiento con vareniclina durante 12 semanas. Para los pacientes que hayan tenido éxito en dejar de fumar al finalizar las 12 semanas, se recomienda un periodo adicional de 12 semanas de tratamiento, con 1 mg de vareniclina dos veces al día para el mantenimiento de abstinencia. (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia).

Un enfoque gradual para dejar de fumar con vareniclina se debe considerar para los pacientes que no pueden o no quieren dejar de fumar abruptamente. Los pacientes deben reducir el tabaquismo durante las primeras 12 semanas de tratamiento y dejar de fumar para el final de ese período de tratamiento. Los pacientes deben entonces seguir tomando vareniclina durante 12 semanas para un total de 24 semanas de tratamiento (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – Enfoque gradual para dejar de fumar).

Debe alentarse a los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que no tuvieron éxito dejando de fumar durante una terapia previa con vareniclina, o que recayeron durante el tratamiento, a hacer otro intento con vareniclina. (Ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio de sujetos tratados nuevamente con Vareniclina).

A los pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de vareniclina se les pueden reducir estas dosis en forma temporal o permanente.

Las tabletas de vareniclina deben tomarse enteras con un vaso de agua. Vareniclina puede tomarse con o sin comida.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min) a moderada (depuración de creatinina estimada ≥ 30 mL/min y ≤ 50 mL/min).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg una vez al día. La dosificación se debe iniciar con 0,5 mg una vez al día durante los primeros 3 días, aumentándola después a 1 mg una vez al día. La experiencia clínica con vareniclina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal es insuficiente. (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia hepática).

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes de edad avanzada. Como es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan deteriorada la función renal, los prescriptores deben considerar el estatus renal de un paciente de edad avanzada. (Ver arriba Pacientes con insuficiencia renal y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal y Uso en pacientes de edad avanzada).

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar vareniclina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, debido a que la eficacia en esta población no ha sido demostrada. (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – Población pediátrica y 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Uso en pacientes pediátricos).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a cualquiera de los excipientes del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado acoge concepto de la Sala respecto a grupo etario, da respuesta al llamado a revisión de oficio y solicita modificaciones de dosificación y contraindicaciones. Con base en la información allegada la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado, da por terminado el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta 23 de 2019 numeral 3.1.9.1 y recomienda aprobar los nuevos textos de dosificación y contraindicaciones así:

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las terapias para dejar de fumar tienen mayores posibilidades de éxito en los pacientes que están motivados a dejar de fumar y cuentan con asesoramiento y apoyo adicional.

La dosis recomendada de vareniclina es 1 mg dos veces al día, después de una semana de titulación implementada en la siguiente forma:

Días 1 – 3:	0.5 mg una vez al día
Días 4 – 7:	0.5 mg dos veces al día
Día 8 – Final del tratamiento	1 mg dos veces al día

El paciente debe fijar una fecha para dejar de fumar. La dosificación de la vareniclina se debe iniciar 1 semana antes de esa fecha. Como alternativa, se puede adoptar un método flexible para dejar de fumar: El paciente puede empezar la administración de vareniclina y posteriormente dejar de fumar entre los días 8 y 35 del tratamiento. (Ver 5.1 Propiedades Farmacodinámicas – Flexibilidad para Establecer la Fecha para Dejar de Fumar).

Los pacientes deben recibir tratamiento con vareniclina durante 12 semanas. Para los pacientes que hayan tenido éxito en dejar de fumar al finalizar las 12 semanas, se recomienda un periodo adicional de 12 semanas de tratamiento, con 1 mg de vareniclina dos veces al día para el mantenimiento de abstinencia. (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio del Mantenimiento de la Abstinencia).

Un enfoque gradual para dejar de fumar con vareniclina se debe considerar para los pacientes que no pueden o no quieren dejar de fumar abruptamente. Los pacientes deben reducir el tabaquismo durante las primeras 12 semanas de tratamiento y dejar de fumar para el final de ese período de tratamiento. Los pacientes deben entonces seguir tomando vareniclina durante 12 semanas para un total de 24 semanas de tratamiento (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – Enfoque gradual para dejar de fumar).

Debe alentarse a los pacientes que están motivados para dejar de fumar y que no tuvieron éxito dejando de fumar durante una terapia previa con vareniclina, o que recayeron durante el tratamiento, a hacer otro intento con vareniclina. (Ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudio de sujetos tratados nuevamente con Vareniclina).

A los pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de vareniclina se les pueden reducir estas dosis en forma temporal o permanente.

Las tabletas de vareniclina deben tomarse enteras con un vaso de agua. Vareniclina puede tomarse con o sin comida.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina estimada > 50 mL/min y ≤ 80 mL/min) a moderada (depuración de creatinina estimada ≥ 30 mL/min y ≤ 50 mL/min).

Para los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina estimada < 30 mL/min), la dosis recomendada de vareniclina es de 1 mg una vez al día. La dosificación se debe iniciar con 0,5 mg una vez al día durante los primeros 3 días, aumentándola después a 1 mg una vez al día. La experiencia clínica con vareniclina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal es insuficiente. (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia hepática).

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustarles la dosis a los pacientes de edad avanzada. Como es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan deteriorada la función renal, los prescriptores deben considerar el estatus renal de un paciente de edad avanzada. (Ver arriba Pacientes con insuficiencia renal y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Pacientes con insuficiencia renal y Uso en pacientes de edad avanzada).

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar vareniclina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, debido a que la eficacia en esta población no ha sido demostrada. (Ver la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas – Población pediátrica y 5.2 Propiedades farmacocinéticas – Uso en pacientes pediátricos).

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a cualquiera de los excipientes del producto.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en CDSv 21.0 del 26 de Julio de 2018 V2.0 y la información para prescribir versión basado en CDSv 21.0 del 26 de Julio de 2018 V2.0 allegados en el radicado inicial.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.9.2 SINUTAB PLUS NS

Expediente : 20067094
Radicado : 20201073386
Fecha : 15/04/2020
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A / Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de acetaminofén, 5mg de Clorhidrato de fenilefrina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la mao, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, glaucoma, sensibilidad a otros simpaticomiméticos. Niños menores de 12 años.

Precauciones: evite la ingesta de alcohol. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Advertencias: contiene paracetamol. No administrar con otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos para la hipertensión, estimulantes o depresores del snc, o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre.

Uso en el embarazo y lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

- Posología y grupo etario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el siguiente punto, para el producto de la referencia, así:

- Posología y grupo etario

Posología y grupo etario

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar un comprimido recubierto cada 6 horas mientras persisten los síntomas o según sea indicado por el médico; no exceder de 6 comprimidos recubiertos en 24 horas. Siga correctamente el modo de empleo. No exceder la dosis recomendada. Si los síntomas persisten consulte a su médico.

3.1.9.3 TRAMAL® CAPSULAS

Expediente : 19509
Radicado : 20191054641 / 20201136977 / 20201167489 / 20201249859 /
20211086971
Fecha : 04/05/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 50 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones

Tramal® está contraindicado: o en la hipersensibilidad a tramadol o cualquiera de sus excipientes o en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos. O en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas en pacientes con epilepsia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que no esté controlada adecuadamente con tratamiento. O para el uso como tratamiento del retiro narcótico. Precauciones y advertencias: tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opiáceos, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal. En pacientes susceptibles a opiáceos, el medicamento sólo debe ser administrado con precaución. Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos si los beneficios superan los riesgos. Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opiáceos. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia morfínico. Las tabletas de liberación prolongada tramal® long contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Las gotas orales tramal® contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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:

- Inserto para el usuario, Inserto versión 3.1_CO de septiembre 2018
- Información para el prescriptor, IPP versión 18.1_CO de septiembre 2018
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Interacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Nuevas Contraindicaciones**
- **Nuevas Precauciones y Advertencias**
- **Nueva Dosificación**

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Nuevas Interacciones**

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

TRAMAL® está contraindicado

- en la hipersensibilidad conocida al tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de sus excipientes.
- en la intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos,
- en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30mL/min)
- Menores de 18 años
- Lactancia
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente con tratamiento,
- en pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación
- en pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce habitualmente una rápida mejora. El tratamiento dependerá de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

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

Tramadol puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales, a pacientes dependientes de los opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



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

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

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

No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar la disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de que es un agonista opioide, tramadol no suprime el síndrome de abstinencia de la morfina.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

NUEVA DOSIFICACIÓN

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, TRAMAL® debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

50 mg de clorhidrato de tramadol cada 4 horas o 100 mg de clorhidrato de tramadol cada 6 horas.

Esta posología permite que diariamente sea administrado un máximo de 400mg de clorhidrato de tramadol, la cual es la dosis máxima diaria recomendada de tramadol

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad avanzada (sobre 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. En ellos no exceder la dosis de 300 mg/día.

Pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Vía de administración

Las cápsulas deben ingerirse completas, sin partirlas o masticarlas, con suficiente líquido, con o sin alimentos.

Duración de la administración

Tramadol no debe ser administrado en ningún caso durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento, si es necesario) para determinar si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

NUEVAS INTERACCIONES

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción entre tramadol y medicamentos serotoninérgicos

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, cuando se administran inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramal.

La administración simultánea de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo, Warfarina) ya que se han comunicado casos de aumento de la INR (relación normalizada internacional) con mayor sangrado y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o postoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista del receptor 5-HT3), aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto para el usuario versión 3.1_CO de septiembre 2018 e Información para el prescriptor versión 18.1_CO de septiembre 2018; por cuanto no se ajustan las indicaciones conforme al Acta No. 27 de 2019,

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



numeral 3.4.11., al llamado a revisión de oficio del Acta 12 de 2021, numeral 3.4.2 y Acta 10 de 2021, numeral 3.4.3. y al presente concepto.

3.1.9.4 KENACORT® A 10MG/ML INTRAARTICULAR INTRADERMICO

Expediente : 38991
Radicado : 20211084908
Fecha : 30/04/2021
Interesado : BRISTOL-MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de acetona de triamcinolona

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Intra-articular

El producto kenacort® a intraarticular intradérmico está indicado para administración intra-articular o intrabursal y para inyección dentro de la cubierta protectora de los tendones, como terapia adjunta en la administración a corto plazo en las siguientes condiciones: sinovitis de la osteoartritis, artritis reumatoide, bursitis aguda y subaguda, artritis gotosa aguda, epicondilitis, tenosinovitis no específica aguda y osteoartritis post-traumática.

Intradérmica

La administración intralesión del producto kenacort® a intraarticular intradérmico está indicada para el tratamiento de queloides, lupus eritematoso discoide, necrobiosis lipídica diabética, alopecia areata y lesiones localizadas hipertróficas, infiltradas o inflamatorias de: liquen plano, placas de psoriasis, granuloma anular y liquen simple crónico (neurodermatitis). El producto kenacort® a intraarticular intradérmico también puede ser útil en tumores quísticos de una aponeurosis o de tendones (ganglios).

Contraindicaciones:

Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en la lactancia a menos que su médico lo indique. El empleo de glucocorticoides en pacientes con miastenia gravis puede precipitar una crisis

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



miasténica. No exceda la dosis prescrita. Agítese antes de usar y no se administre si no se homogeniza. Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y menores de 6 años.

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:

- Información para prescribir e Inserto para usuario, versión inserto basado en CCDS del 10 de Febrero del 2021
- Modificación de precauciones y advertencias

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir e inserto versión CCDS del 10 de Febrero del 2021

DOSIFICACIÓN

Dosis recomendada

La dosis inicial se debe mantener o ajustar hasta obtener una respuesta satisfactoria. Si después de un período razonable de tiempo existe una carencia de respuesta clínica satisfactoria, el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico se debe discontinuar gradualmente y el paciente debe ser transferido a otra terapia adecuada.

LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIFICACIÓN SON VARIABLES Y SE DEBEN INDIVIDUALIZAR, BASÁNDOSE EN LA ENFERMEDAD BAJO TRATAMIENTO Y EN LA RESPUESTA DEL PACIENTE. Pueden requerirse ajustes de la dosis según los cambios en el estado clínico.

ES OBLIGATORIO USAR UNA TÉCNICA ASÉPTICA ESTRICTA. El vial se debe agitar antes de su uso para garantizar una suspensión uniforme. Antes del retiro de la dosis la suspensión se debe inspeccionar para detectar aglomerados o apariencia granular. Un producto aglomerado resulta de la exposición a temperaturas de congelación y no se debe usar el producto en este estado. Después del retiro de la dosis, debe inyectarse el producto sin retraso para prevenir la sedimentación de la suspensión en la jeringa. Deben emplearse técnicas cuidadosas para evitar la posibilidad de ingresar a un vaso sanguíneo o introducir una infección.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



➤ Técnica de la inyección

Para el tratamiento de las articulaciones, se deben seguir usualmente técnicas de inyección intraarticular. Si está presente en la articulación una cantidad excesiva de líquido sinovial, algo, pero no todo se debe aspirar para ayudar en el alivio del dolor y para prevenir una dilución indebida del esteroide.

Con la administración intraarticular o intrabursal y con la inyección del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico dentro de las cubiertas protectoras de los tendones, puede ser deseable usar antes un anestésico local. Debe tenerse cuidado con esta clase de inyecciones, particularmente en la región deltoide y con la inyección en la cubierta protectora de los tendones, para evitar inyectar la suspensión dentro de los tejidos circundantes al sitio ya que esto puede conducir a una atrofia del tejido.

En el tratamiento de la tenosinovitis no específica aguda debe tenerse cuidado para garantizar que la inyección del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico se haga dentro de la cubierta protectora del tendón en lugar de aplicar la sustancia al tendón. La epicondilitis puede ser tratada mediante infiltraciones de la preparación en el área de mayor sensibilidad.

➤ Intralesión

Para el tratamiento de lesiones dérmicas, el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico se debe inyectar directamente en la lesión, es decir, intradérmica o subcutánea.

Para precisión de la medición de la dosis y facilidad de administración, es preferible emplear una jeringa de tuberculina y una aguja de pequeño calibre (23 a 25). Para mitigar las molestias de la inyección puede usarse cloruro de etilo aplicado atomizado.

Intraarticular

La dosis inicial del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico para administración intraarticular o intrabursal y para inyección dentro de las cubiertas protectoras de los tendones puede variar desde 2,5 mg hasta 5 mg para las articulaciones pequeñas y desde 5 hasta 15 mg para las articulaciones más grandes, dependiendo de la entidad específica de la enfermedad a ser tratada. Las inyecciones individuales en varias articulaciones hasta un total de 20 mg o más se han administrado sin incidentes.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Intradérmica

Para administración intradérmica la dosis inicial por sitio de inyección variará dependiendo de la entidad específica de la enfermedad y de la lesión a ser tratada. El sitio de la inyección y el volumen de la inyección deben ser considerados cuidadosamente, debido al potencial de atrofia cutánea.

Pueden inyectarse sitios múltiples separados de un centímetro o más, teniendo en mente que el volumen total más grande que empleó el mayor corticosteroide esté disponible para absorción sistémica y que produzca efectos sistémicos. Tales inyecciones pueden repetirse, si es necesario, a intervalos semanales o a intervalos menos frecuentes.

Localización de la dosis:

Las dosis más bajas en el rango de dosificación inicial de la triamcinolona acetónido, pueden producir el efecto deseado al ser administrado el corticosteroide para proporcionar una concentración localizada. El sitio y el volumen de la inyección deben ser considerados cuidadosamente, al administrar la triamcinolona acetónido para este propósito.

Población pediátrica y adolescente

Esta preparación contiene alcohol bencílico. No se recomienda su uso en recién nacidos o infantes prematuros.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias y precauciones específicas de la clase de medicamento

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores, incluyendo los

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estos medicamentos.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por Strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el Strongyloides y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier medicamento.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por el medicamento, durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de medicamentos antidepresivos no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos, así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intraarticular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intraarticular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto, se recomienda una terapia antiúlcer.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Advertencias y precauciones específicas del producto

Debido a que el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una suspensión, no se debe administrar por vía intravenosa.

No se debe usar este producto para administración epidural ni intratecal. Reportes de eventos médicos serios han estado asociados con las vías de administración epidural e intratecal.

Casos de reacciones anafilácticas graves y shock anafiláctico, incluso muerte, han sido reportados en individuos que recibieron inyección de triamcinolona acetónido, independientemente de la vía de administración.

El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una preparación de acción prolongada y no es adecuado para uso en situaciones agudas.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso de la triamcinolona acetónido en pacientes con tuberculosis activa debe estar restringido a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada, en los cuales se usan corticosteroides para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

Debe usarse quimioprofilaxis en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina en quienes están tomando corticosteroides.

No se han hecho estudios adecuados para demostrar la seguridad de uso del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico con inyecciones intratubinal, subconjuntival, subtenoidal, retrobulbar ni intraocular (intravítrea). Con la administración intravítrea se ha reportado endoftalmitis, inflamación del ojo, aumento de la presión intraocular, coriorretinopatía, incluyendo maculopatía cristalina y retinitis viral (principalmente por cytomegalovirus) y alteraciones visuales que incluyen pérdida de la visión. Se han reportado varios casos de ceguera después de inyecciones de corticosteroides en suspensión dentro de los cornetes nasales y con la inyección intralesión alrededor del área de la cabeza. No se recomienda la administración del producto triamcinolona acetónido, suspensión inyectable Kenacort® A Intraarticular Intradérmico por alguna de estas rutas. El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior o glaucoma, con posible deterioro del nervio óptico. El uso prolongado puede aumentar también la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Este producto contiene alcohol bencílico como preservativo. El alcohol bencílico ha estado asociado con eventos adversos serios y muerte, particularmente en pacientes pediátricos. El “síndrome de dificultad para respirar” ha estado asociado con el alcohol bencílico. Aunque dosis terapéuticas normales de este producto liberan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente inferiores que las reportadas en asociación con el “síndrome de dificultad para respirar”, la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad se desconoce. Los infantes prematuros o los infantes con bajo peso al nacer, así como los pacientes que reciben altas dosis pueden tener más probabilidad de desarrollar toxicidad.

Aunque la terapia con el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico puede mejorar los síntomas de inflamación, no se debe obviar la necesidad de tratar la causa.

Como con otros corticosteroides potentes, la triamcinolona acetónido se debe usar bajo cercana supervisión clínica. La triamcinolona acetónido puede causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y de agua y aumentada excreción de potasio

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



y calcio requiriendo restricción de sal en la dieta y suplemento de potasio. Puede ocurrir edema en presencia de enfermedad renal, con una velocidad de filtración glomerular fija o reducida.

La supervisión continuada del paciente después de la terminación de la terapia con la triamcinolona acetónido es esencial, ya que puede haber una reaparición súbita de manifestaciones severas de la enfermedad para la cual el paciente fue tratado.

Embarazo y lactancia

Muchos corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio a dosis bajas. Ya que no se han hecho estudios de reproducción adecuados en humanos con los corticosteroides, el uso de estos medicamentos en el embarazo, en madres lactantes o en mujeres con potencial embarazo requiere que los posibles beneficios del medicamento sean sopesados contra los potenciales riesgos para la madre, el embrión, el feto o el infante alimentado con leche materna. Otros corticosteroides sistémicos han aparecido en la leche humana, elevando levemente (1%) el riesgo de paladar hendido en los fetos humanos. Los infantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de supresión adrenal.

Uso pediátrico

Debido a que los corticosteroides pueden suprimir el crecimiento, debe observarse cuidadosamente el desarrollo de infantes y niños con terapia prolongada con corticosteroides. Debe tenerse precaución en el evento de exposición a la varicela, sarampión u otras enfermedades transmisibles. Los niños no deben ser vacunados ni inmunizados durante la terapia con corticosteroides. Los corticosteroides pueden afectar también la producción de esteroides endógenos.

La exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico se ha asociado con toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica), particularmente en neonatos y una incrementada incidencia de kernicterus (ictericia nuclear), particularmente en infantes pequeños pretérmino. Existen raros reportes de muertes, principalmente en infantes pretérmino, asociados con la exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico.

Uso geriátrico

Los efectos adversos más comunes de los corticosteroides sistémicos, tales como osteoporosis o hipertensión, pueden estar asociados con consecuencias más serias en la vejez. Se recomienda una supervisión clínica cercana.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos o usar maquinaria

No se han estudiado los efectos de la terapia con corticosteroides sobre la habilidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y información para prescribir versión CCDS del 10 de Febrero del 2021.

3.1.9.5 BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente: 20149186
Radicado: 20211049365 / 20211149427 / 20211187760
Fecha: 16/09/2021
Interesado: LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:
Cada 100 ml contiene brivaracetam 1000 mg

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática:

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Excipientes

Contenido en sodio:

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011476 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.9.10. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Febrero 2021 allegado mediante radicado No. 20211187760
- Información para Prescribir versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Texto revisado Febrero 2021 allegado mediante radicado No. 20211187760

Nueva dosificación

Posología y método de administración

- Posología:

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

- **Método de Administración**

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

- **Poblaciones Especiales**

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en niños de 16 años de edad.

Nuevas interacciones

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacción con otros medicamentos

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{m\acute{a}x}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna * ABC 20% ↑ * C_{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las correcciones solicitadas por el interesado en a lo publicado en el acta 12 de 2021 SEM numeral 3.1.9.10, de manera que se ajuste al expediente y al concepto de referencia tomado en el concepto, para que sean los correspondientes a la solución oral y no la inyectable como quedó. La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación

Posología y método de administración

- **Posología:**

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

- **Método de Administración**

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

- **Poblaciones Especiales**

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en niños de 16 años de edad.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{m\acute{a}x}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C_{max} 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna * ABC 20% ↑ * C_{max} 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Acido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Febrero 2021 y la información para prescribir versión CCDS Brivaracetam v3.0 PR231709 Texto revisado Febrero 2021 allegados mediante radicado No. 20211187760.

**3.1.9.6 LOPID® TABLETAS 600MG
LOPID® 900 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 22877 / 46490
Radicado : 20201167835 / 20201167836 / 20211290049 / 20211287059
Fecha : 21/12/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 600 mg de gemfibrozilo.
- Cada tableta recubierta contiene 900 mg de gemfibrozilo.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos con aumento predominante de los triglicéridos (lípidos neutros) cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de los lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida. Aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no responden a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Contraindicaciones:

Gemfibrozilo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, enfermedad preexistente en la vesícula, y en pacientes que presentan hipersensibilidad a gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. El uso

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



concomitante de gemfibrozilo está contraindicado con los siguientes medicamentos: simvastatina, repaglinida, dasabuvir, selexipag pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto para usuario e información para prescriptor, versión: IPP e inserto basados en CDSv10.0 de 6 de Mayo de 2020_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto para usuario e información para prescriptor, versión: IPP e inserto basados en CDSv10.0 de 6 de Mayo de 2020_v1**

DOSIFICACIÓN

General

Se deben medir los niveles de lípidos en más de una ocasión para asegurarse que los niveles están consistentemente anormales. Antes de iniciar la terapia con gemfibrozilo, se deben hacer todos los intentos para controlar los niveles de lípidos en suero con dieta adecuada, limitando la ingesta de alcohol, el ejercicio y la baja de peso en pacientes obesos, así como controlando otros problemas médicos como la diabetes mellitus o el hipotiroidismo que pueden contribuir a los niveles lípidos anormales. El paciente debe continuar con una dieta estándar reductora del colesterol durante el tratamiento con gemfibrozilo. Se deben hacer evaluaciones periódicas de los niveles de los lípidos durante el tratamiento con Gemfibrozilo. El medicamento debe ser retirado o iniciar terapia adicional si la respuesta de los lípidos resulta inadecuada después de 3 meses.

La dosis diaria recomendada es 900 mg a 1200 mg. La única dosis con un efecto documentado sobre la morbilidad es 1200 mg al día. La dosis de 900 mg se administra

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



como una dosis única, media hora antes de la cena. La dosis de 1.200 mg se administra en dos dosis divididas media hora antes del desayuno y la cena.

Uso en Pacientes con disfunción hepática

Gemfibrozilo está contraindicado en insuficiencia hepática.

Uso en pacientes con disfunción renal

Ver las secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

Gemfibrozilo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, enfermedad preexistente en la vesícula, y en pacientes que presentan hipersensibilidad a gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes.

El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado con los siguientes medicamentos:

- simvastatina
- rosuvastatina de 40 mg
- repaglinida
- dasabuvir
- selexipag

Pacientes con antecedentes de fotoalergia o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Trastornos musculares (miopatía/rabdomiólisis)

Se han descrito casos de miositis, miopatía y elevaciones significativas de creatina fosfoquinasa asociadas con gemfibrozilo. También se ha informado raramente casos de rabdomiólisis.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El daño muscular debe ser considerado en cualquier paciente que presente mialgia difusa, debilidad muscular y/o notable aumento en los niveles de la CPK muscular (> 5 x ULN); bajo estas circunstancias debe interrumpirse el tratamiento.

Colelitiasis

Gemfibrozilo puede aumentar la excreción de colesterol hacia la bilis, elevando el potencial de formación de cálculos biliares. En caso de sospecha de colestiasis, se indican estudios de vesícula. La terapia con gemfibrozilo debe ser descontinuada si se observan cálculos en la vesícula. Se han reportado casos de colestiasis con la terapia con gemfibrozilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina, así como con rosuvastatina de 40 mg está contraindicada. La terapia concomitante de gemfibrozilo con dosis más bajas de rosuvastatina debe utilizarse solo si el beneficio supera los riesgos. Ha habido informes de miositis severa con niveles marcadamente elevados de creatina quinasa (CK) y mioglobulinuria (rabortomiólisis) cuando se usaron en forma concomitante gemfibrozilo y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En la mayoría de los sujetos que han tenido una respuesta insatisfactoria en los niveles de los lípidos a cualquiera de los medicamentos solos, el posible beneficio de la terapia combinada con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y gemfibrozilo no supera los riesgos de miopatía severa, rabortomiólisis, e insuficiencia renal aguda.

Anticoagulantes

Se debe tener precaución con el uso concomitante de la warfarina. La dosis de warfarina debe ser reducida para mantener el tiempo de protrombina a los niveles deseados para evitar complicaciones de sangrado. Se aconseja la determinación frecuente del tiempo de protrombina hasta que se determine definitivamente que el tiempo de protrombina se ha estabilizado.

Sustratos de CYP2C8

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición de los sustratos de CYP2C8 cuando se lo administra de manera concomitante.

Pruebas de laboratorio

Rara vez se han reportado pruebas elevadas de función hepática (LFT) como las transaminasas hepáticas (aspartato transaminasa [AST, transaminasa glutámico

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



oxalacética sérica (SGOT)] y alanina aminotransferasa [ALT, transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT)], niveles elevados de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), CK y bilirrubina con la administración de gemfibrozilo. Estas alteraciones suelen ser reversibles al discontinuar gemfibrozilo. Por lo tanto, se recomiendan estudios periódicos de la función hepática y se debe terminar la terapia con gemfibrozilo si persisten las anomalías.

Hematopoyesis

Ocasionalmente se han observado disminuciones leves en los niveles de hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos al iniciar la terapia con gemfibrozilo. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Rara vez se ha reportado anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia e hipoplasia de médula ósea. Por lo tanto, se recomiendan las determinaciones de recuentos hematológicos periódicos durante los primeros 12 meses de administración de gemfibrozilo.

Información para el paciente

Se debe indicar a la paciente que le informe al médico si está embarazada, lactando, o si está planeando quedar embarazada.

Se debe indicar a los pacientes que toman gemfibrozilo sobre la importancia de tomar el medicamento bajo el régimen prescrito, sobre la importancia de las pruebas de laboratorio para monitorear los niveles de lípidos y reportar cualquier efecto secundario experimentado.

NUEVAS INTERACCIONES

Anticoagulantes

Gemfibrozilo puede potenciar los efectos de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K tipo cumarina tales como Warfarina, acenocumarol, o femprocumon. La administración concomitante de gemfibrozilo con estos anticoagulantes precisa un estricto control del tiempo de protrombina (INR - Índice Internacional Normalizado). Debe tenerse precaución cuando un anticoagulante antagonista de la vitamina K tipo cumarina se administra concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina, así como con rosuvastatina de 40 mg está contraindicada. La terapia concomitante de gemfibrozilo con dosis más bajas de rosuvastatina debe utilizarse solo si el beneficio supera los riesgos. Ha habido reportes de miositis severa y mioglobinuria (rabdomiólisis) al utilizar en forma concomitante gemfibrozilo y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Sustratos de CYP2C8

Gemfibrozilo es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición a medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (por ejemplo: dafrabenib, enzalutamida, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona). Por lo tanto, puede ser necesaria la reducción de la dosificación de medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2C8 cuando se administra gemfibrozilo de manera concomitante.

En voluntarios sanos, la coadministración de gemfibrozilo con repaglinida aumentó el ABC y C_{máx} de la repaglinida 8,1 veces y 2,4 veces respectivamente. En el mismo estudio, la coadministración con gemfibrozilo e itraconazol aumentó el ABC y C_{máx} de repaglinida 19,4 veces y 2,8 veces respectivamente. Además, la coadministración de repaglinida con gemfibrozilo o con gemfibrozilo e itraconazol prolongó sus efectos hipoglicemiantes. Por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicada por aumentar el riesgo de hipoglicemia severa.

La coadministración de gemfibrozilo con dasabuvir incrementó el ABC y C_{máx} de dasabuvir (proporción 11,3 y 2,01 respectivamente) debido a la inhibición de CYP2C8. El aumento de la exposición a dasabuvir puede incrementar el riesgo de prolongación de QT, por lo tanto, la coadministración de gemfibrozilo y dasabuvir está contraindicada.

La administración conjunta de gemfibrozilo con selexipag incrementó al doble la exposición (ABC) al selexipag, así como también incrementó la exposición al metabolito activo, ACT-333679, en aproximadamente 11 veces. Está contraindicada la administración concomitante del gemfibrozilo con selexipag.

En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 160 mg de enzalutamida después de gemfibrozil 600 mg dos veces al día, el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo (N-desmetil enzalutamida) se incrementó en 2,2 veces y la correspondiente C_{max} disminuyó un 16%. El aumento de la exposición a enzalutamida puede aumentar el riesgo de convulsiones. Si se considera necesaria la coadministración, la dosis de enzalutamida debe ser reducida.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Resinas de Unión al Acido Biliar

Puede haber biodisponibilidad reducida de gemfibrozilo al administrarlo en forma simultánea con medicamentos de gránulos de resina como colestipol. Se recomienda la administración de los medicamentos cada 2 horas o con mayor diferencia.

Colchicina

El riesgo de toxicidad neuromuscular y rhabdomiólisis puede verse aumentado con la administración concomitante de gemfibrozilo y colchicina. Este riesgo puede aumentar en ancianos y pacientes con disfunción hepática o renal. Los síntomas usualmente duran entre 1 semana y varios meses después de retirar la colchicina. Se recomienda monitoreo clínico y biológico, especialmente al comienzo del tratamiento combinado.

Estudios in vitro de enzimas CYP, UGTA y transportador OATP1B1

Los estudios in vitro han demostrado que gemfibrozilo es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y UDP-glucuroniltransferasa (UGT)1A1 y 1A3.

Bexaroteno

No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Un análisis poblacional de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo dio lugar a aumentos substanciales en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para usuario e información para prescriptor, versión: IPP e inserto basados en CDSv10.0 de 6 de Mayo de 2020_v1.

3.1.9.7 EDURANT ® TABLETAS RECUBIERTAS DE 25 MG

Expediente: 20037630
Radicado: 20211279366 / 20221065401
Fecha: 21/04/2022
Interesado: JANSSEN CILAG S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rilpivirina clorhidrato 27,5 mg equivalente a rilpivirina 25mg

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih 1) en pacientes adultos que nunca antes han recibido tratamiento antirretroviral y cuya carga viral esté por debajo de 100.000 copias/ ml de hiv/1rna.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la rilpivirina o a cualquiera de los excipientes.

Edurant® no debe ser co-administrado con los siguientes medicamentos, ya que pueden ocurrir disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción de la enzima cyp3a o el incremento del ph gástrico), que puede conllevar a pérdida del efecto terapéutico de edurant®:

Los anticonvulsivantes carbamazepina, ozcarbazepine, fenobarbital, fenitoína.

Los antimicobacterianos, rifampicina y rifapentina.

Los inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol.

El glucocorticoide sistémico dexametazona, excepto como tratamiento de una sola dosis.

Hierba de san juan (hypericum perforatum)

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 23 de Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20221065401
- Información para prescribir versión 23 de Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20221065401

Nueva dosificación

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología y Administración

EDURANT® siempre se tiene que dar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología (Adultos)

La dosis recomendada de EDURANT® es una tableta de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida (ver sección Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).

Ajuste de dosis con la coadministración de rifabutina

Para los pacientes que reciben concomitantemente rifabutina, la dosis de EDURANT® debe aumentarse a 50 mg (dos tabletas de 25 mg cada uno) una vez al día, tomada con una comida. Cuando se suspenda la coadministración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomada con una comida (ver sección Interacciones).

Posología: Uso a corto plazo en adultos en relación con el uso de inyecciones de rilpivirina de acción prolongada

Para evaluar la tolerabilidad de rilpivirina, se recomienda tomar EDURANT® con una comida, en combinación con tabletas de cabotegravir (30 mg), una vez al día por vía oral durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) como inducción al tratamiento antes del inicio de la inyección de rilpivirina. Consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección para conocer la dosis de inyección recomendada.

Si un paciente planea omitir una inyección programada por más de 7 días, EDURANT® administrado con una comida puede usarse en combinación con tabletas de cabotegravir (30 mg), una vez al día, para reemplazar hasta 2 visitas de inyección mensuales consecutivas. Para obtener información adicional, consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis de EDURANT® dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual de administración, debe tomar EDURANT® con una comida tan pronto como sea posible y luego tomar la siguiente dosis de EDURANT® a la hora programada regularmente. Si un paciente olvida una dosis de EDURANT® por más de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar el horario de dosificación habitual.

Poblaciones especiales Pediatría (17 años y mayores)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La seguridad y la eficacia de EDURANT® en adolescentes y niños se encuentran en investigación (ver sección Propiedades farmacocinéticas). El tratamiento con EDURANT® no se recomienda en estas poblaciones.

Ancianos (65 años y mayores)

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en los pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). EDURANT® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo y Post-parto

La dosis recomendada de EDURANT® en pacientes embarazadas es una tableta de 25 mg una vez al día tomada por vía oral con una comida. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral debe monitorizarse de cerca (ver sección Embarazo, Lactancia y Fertilidad y Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales - Embarazo y post-parto).

Nuevas precauciones o advertencias

Transmisión del VIH

Debe advertirse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH a otra persona a través de la sangre o el contacto sexual. Se debe continuar empleando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

En el análisis agrupado de los estudios de fase III, durante 96 semanas, los pacientes tratados con EDURANT® con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico comparados con los pacientes con una carga

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



viral basal ≤ 100000 copias de ARN del VIH-1/mL. El mayor riesgo del fracaso virológico para los pacientes en el grupo de EDURANT® se observó en las primeras 48 semanas de estos estudios mientras que tasas menores de fracaso virológico, similares entre los grupos de tratamiento, se observaron de la semana 48 a la semana 96 (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los pacientes con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL que experimentaron fracaso virológico exhibieron una tasa más alta de resistencia emergente del tratamiento a la clase de los ITINAN. Más pacientes que tuvieron fracaso virológico con EDURANT® que los que tuvieron fracaso virológico con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Se debe considerar esta información cuando se inicia la terapia con EDURANT®.

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir EDURANT® con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre las interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Se ha reportado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo EDURANT®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis), las cuales pueden requerir más evaluación y tratamiento. Los trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se ha reportado que se producen en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de iniciar del tratamiento (ver sección Reacciones adversas)

Reacciones Adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos

A lo largo de esta sección se reportan las reacciones adversas (RAs). Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de rilpivirina basado en la valoración exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No es posible establecer de forma fiable una relación causal con rilpivirina en

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios clínicos en pacientes adultos

La valoración de la seguridad está basada en los datos agrupados de 96 semanas de 1368 pacientes en los estudios controlados de fase III TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo, 686 de los cuales recibieron EDURANT® (25 mg una vez al día) (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La mediana de la duración de la exposición en pacientes del grupo con EDURANT® y efavirenz fue 104.3 y 104.1 semanas, respectivamente. La mayoría de las RAs al medicamento ocurrieron en las primeras 48 semanas del tratamiento.

En los estudios controlados de fase III, ECHO y THRIVE, durante 96 semanas, las reacciones adversas (RAs) a EDURANT® reportadas con mayor frecuencia (> 2%) que fueron al menos de grado 2 en severidad fueron depresión, dolor de cabeza, insomnio incremento de transaminasas y exantema (ver Tabla 3 para la lista completa de reacciones adversas al medicamento).

La mayoría de las RAs al medicamento reportadas durante el tratamiento con 25 mg de EDURANT® una vez al día fueron de grado 1 a 2 de severidad. Se reportaron RAs de grado 3 o 4 en 3.6% y 5.9% de los pacientes tratados con EDURANT® y efavirenz, respectivamente. Las RAs más frecuentes (reportadas en más de 1 paciente en el grupo con EDURANT®) de grado 3 o 4 fueron incremento de las transaminasas (1.6% en el grupo con EDURANT® y 2.9% en el grupo con efavirenz), depresión (0.7% y 0.7% respectivamente), dolor abdominal (0.4% y 0.1%, respectivamente), mareo (0.3% y 0.4% respectivamente) y exantema (0.3% y 0.6% respectivamente). 1.7% de los pacientes del grupo con EDURANT® discontinuaron el tratamiento debido a las RAs comparados con el 4.0% de los pacientes del grupo con efavirenz. En el grupo con EDURANT®, todas las RAs que conllevaron a la discontinuación tuvieron una incidencia < 0.5%. En el grupo con efavirenz, las RAs con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación fueron exantema (1.5%), incremento de las transaminasas (0.7%), depresión (0.6%) y sueños anormales (0.6%).

Las RAs de al menos intensidad moderada ($\geq$ grado 2) reportadas en pacientes adultos tratados con EDURANT® se resumen en la Tabla 3. Las RAs se describen por clasificación de órgano y sistema (COS) y frecuencia.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 3: RAS de al menos intensidad moderada ($\geq$ grado 2) reportadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo tratados con EDURANT®			
Clasificación por órgano y sistema (COS) Reacción adversa %	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE		
	EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682	Diferencia del tratamiento (IC del 95%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
Insomnio	3.5%	3.5%	0 (2.0; 1.9)
Sueños anormales*†	1.6%	4.0%	-2.4 (4.1; -0.6)
Trastornos del sueño	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
Estado de ánimo depresivo	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
Mareo*#	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
Somnolencia	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	2.0%	1.9%	-0.1 (-1.3; 1.6)
Náuseas*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
Vómitos	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
Malestar abdominal	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema*#	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Fatiga	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
Investigaciones			
Incremento de las transaminasas	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

RB = Régimen de base; IC=Intervalo de confianza

N=número total de sujetos por grupo de tratamiento

* La comparación del tratamiento fue pre-especificada para estas reacciones adversas al medicamento (Prueba exacta de Fisher)

† valor de $p < 0.01$

valor de $p < 0.0001$

No se identificaron nuevos términos de RAs en pacientes adultos en los estudios de fase III ECHO y THRIVE entre las semanas 48 y 96 ni en el estudio de fase IIb TMC278-C204 durante las 240 semanas.

Anormalidades de laboratorio

Las anomalías clínicas de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4), reportadas en pacientes tratados con EDURANT® se muestran en la Tabla 4.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4) observadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo

Parámetro de laboratorio anormal, %	Rango de toxicidad DAIDS	Datos agrupados del análisis de 96 semanas de los estudios de fase III ECHO y THRIVE	
		EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
HEMATOLOGIA			
Disminución de la hemoglobina	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
Disminución del recuento de plaquetas	< 49999/mm ³ < 49999 x 10 ⁹ /L	0.1%	0.3%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	< 1499/mm ³ < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
BIOQUIMICA			
Incremento de la creatinina	> 1.8 × LSN	0.1%	0.1%
Incremento de la AST	> 5.0 × LSN	2.3%	3.3%
Incremento de la ALT	> 5.0 × LSN	1.6%	3.7%
Incremento de la bilirrubina	> 2.5 × LSN	0.7%	0.3%
Incremento de la amilasa pancreática	> 2 × LSN	3.8%	4.8%
Incremento de la lipasa	> 3 × LSN	0.9%	1.6%
Incremento del colesterol total (ayuno)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
Incremento del colesterol LDL (ayuno)*	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
Incremento de los triglicéridos (ayuno)*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

RB= Régimen de base; LSN= Límite superior normal

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* p ≤ 0.001 de acuerdo con la prueba exacta de Fisher (diferencia en grado 3 más 4 anormalidades entre los dos grupo de tratamientos).

Nota: Los porcentajes se calcularon para el número de sujetos con resultados para el analito.

Los cambios desde el valor basal del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos se describen en la tabla 5. Los cambios promedio desde el valor basal fueron menores en el grupo con EDURANT® frente al grupo con efavirenz. No se ha demostrado el impacto de estos hallazgos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 5: Valores de los lípidos, cambio promedio desde el valor basal						
	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE					
	EDURANT® + RB N=686			Efavirenz + RB N=682		
	Valor basal	Semana 96		Valor basal	Semana 96	
Promedio (IC del 95%)	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)
Colesterol total (ayuno) [†]	161	167	5	161	190	28
Colesterol-HDL (ayuno) [†]	41	46	4	40	51	11
Colesterol LDL (ayuno) [†]	96	98	1	96	110	14
Triglicéridos (ayuno) [†]	124	117	-7	133	148	12

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* El cambio desde el valor basal es el promedio de los cambios intra-paciente desde el valor basal para los pacientes con valor basal y en la semana 96.

[†]Valor de p < 0.001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la comparación del tratamiento del cambio desde el valor basal

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica). Los trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se han reportado en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (ver sección Advertencias y precauciones).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

En pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron EDURANT® que no estaban co-infectados. Esta observación fue igual en el grupo con efavirenz. La farmacocinética de la exposición a rilpivirina en pacientes co-infectados fue comparable a la de los pacientes sin co-infección.

Uso a corto plazo en adultos en relación con el uso de inyecciones de rilpivirina de acción prolongada

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se observaron hallazgos de seguridad adicionales en los estudios clínicos con rilpivirina inyectable en pacientes adultos que recibieron EDURANT®, en combinación con cabotegravir oral (30 mg), como parte de una inducción al tratamiento por vía oral o para inyecciones omitidas planificadas. Para obtener información adicional, consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección.

Nuevas interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

La rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inducen al CYP3A puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®. La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inhiben el CYP3A puede conllevar al incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La co-administración de EDURANT® con medicamentos que incrementan el pH gástrico puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

No es probable que una dosis de 25 mg de EDURANT® al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se describen a continuación en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos co-administrados se describen en las siguientes tablas (el incremento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, en cambios como “↔”, no se aplica como “NA”).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos antirretrovirales y antivirales					
Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{max}	AUC	C _{min}
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS (ITIAN/ITIANt) del VIH					
Didanosina**	400 mg una vez al día	didanosina	↔	↑ 12%	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con didanosina. La didanosina debe ser administrada con el estómago vacío y por lo menos dos horas antes o cuatro horas después de EDURANT® (el cual debe administrarse con una comida).				
Tenofovir disoproxil fumarato**	300 mg una vez al día	tenofovir	↑ 19%	↑ 23%	↑ 24%
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con tenofovir disoproxil fumarato.				
Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina y zidovudina)	Basado en las diferentes vías de eliminación de rilpivirina y estos otros ITIAN, no se espera interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre estos medicamentos y EDURANT®.				
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN) del VIH					
ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	No se recomienda la co-administración de EDURANT® con ITINAN.				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – con co-administración de dosis bajas de ritonavir					
Darunavir/ritonavir**	800/100 mg una vez al día	darunavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 79%	↑ 130%	↑ 178%
	El uso concomitante de EDURANT® con darunavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con darunavir/ritonavir.				
Lopinavir/ritonavir (cápsulas de gelatina blanda)**	400/100 mg dos veces al día	lopinavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 29%	↑ 52%	↑ 74%
	El uso concomitante de EDURANT® con lopinavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con lopinavir/ritonavir.				
Otros PI reforzados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	El uso concomitante de EDURANT® con los IPs reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – sin co-administración de dosis bajas de ritonavir					
IPs no reforzados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	El uso concomitante de EDURANT® con IPs no reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				
ANTAGONISTAS DE CCR5					
Maraviroc	No se espera interacción farmacológicamente clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con maraviroc.				
INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA del VIH					
Cabotegravir	30 mg una vez al día	cabotegravir	↔	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↓ 8%
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con cabotegravir.				
Raltegravir*	400 mg dos veces al día.	raltegravir	↑ 10%	↑ 9%	↑ 27%
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con raltegravir.				
OTROS AGENTES ANTIVIRALES					
Ribavirina	No se espera interacción farmacológica clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con ribavirina.				
Simeprevir*	150 mg una vez al día	simeprevir	↑ 10%	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↑ 25%
	No se requiere ajustar la dosis de ningún fármaco cuando EDURANT® es co-administrado con simeprevir				

* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran están previstas.

* Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® valorando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® una vez al día.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos no antirretrovirales					
Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{máx}	AUC	C _{mín}
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina*	0.5 mg dosis simple	digoxina	↔	↔	NA
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® es co-administrado con digoxina.				
ANTIDIABÉTICOS					
Metformina*	850 mg dosis única	metformina	↔	↔	NA

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con metformina.			
ANTICONVULSIONANTES					
Carbamacepina Oxcarbacepina Fenobarbital Fenitoína	No se debe usar EDURANT® en combinación con estos anticonvulsivos ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
AGENTES ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS					
Ketoconazol**	400 mg una vez al día	ketoconazol	↔	↓ 24%	↓ 66%
		rilpivirina	↑ 30%	↑ 49%	↑ 76%
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	El uso concomitante de EDURANT® con agentes antimicóticos azólicos puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con agentes antimicóticos azólicos.				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifabutina**	300 mg una vez al día†	rifabutina	↔	↔	↔
		25-O-desacetil-rifabutin	↔	↔	↔
	300 mg una vez al día	rilpivirina (25 mg una vez al día)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%
	300 mg una vez al día	rilpivirina (50 mg una vez al día)	↑ 43%	↑ 16%	↔
			(comparado con solo 25 mg de rilpivirina una vez al día)		
	El uso concomitante de EDURANT® con rifabutina puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. A lo largo de la co-administración de EDURANT® con rifabutina, la dosis de EDURANT® debe incrementarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se suspenda la co-administración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe disminuirse a 25 mg una vez al día				
Rifampicina**	600 mg una vez al día	rifampicina	↔	↔	NA
		25-desacetil-rifampicina	↔	↓ 9%	NA
		rilpivirina	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%
Rifapentina	No se debe usar EDURANT® en combinación con rifampicina o rifapentina ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS					
Claritromicina Eritromicina	El uso concomitante de EDURANT® con claritromicina o eritromicina puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). Cuando sea posible, debe considerarse alternativas como la azitromicina.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

GLUCOCORTICOIDES					
Dexametasona (sistémica)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con dexametasona sistémica ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. Deben considerarse alternativas, especialmente de uso a largo plazo.				
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol**	20 mg una vez al día	omeprazol	↓ 14%	↓ 14%	NA
		rilpivirina	↓ 40%	↓ 40%	↓ 33%
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H ₂					
Famotidina**	40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↔	↓ 9%	NA
	40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina	rilpivirina	↑ 21%	↑ 13%	NA
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	La combinación de EDURANT® y los antagonistas del receptor H ₂ debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antagonistas del receptor H ₂ solamente se deben administrar por lo menos 12 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANTIÁCIDOS					
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	La combinación de EDURANT® y los antiácidos debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antiácidos solamente deben administrarse por lo menos 2 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona*	60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona	↓ 14%	↓ 16%	↓ 22%
		S(+) metadona	↓ 13%	↓ 16%	↓ 21%
	No se requiere ajustar de la dosis cuando se inicia la co-administración de metadona con EDURANT®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS					
Hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS					
Acetaminofén* [#] (paracetamol)	500 mg dosis única	acetaminofén	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↑ 26%
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con acetaminofén (paracetamol).				
ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTRÓGENOS					
Etinilestradiol* Noretindrona*	0.035 mg una vez al día	etinilestradiol	↑ 17%	↔	↔
	1 mg 1v/día	noretindrona	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis para el uso concomitante de EDURANT® y los anticonceptivos a base de estrógenos y/o progesterona.				
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA					
Atorvastatina* [#]	40 mg una vez al día	atorvastatina	↑ 35%	↔	↓ 15%
		rilpivirina	↓ 9%	↔	↔
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa.				
INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)					
Sildenafil* [#]	50 mg dosis única	sildenafil	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
Vardenafil Tadalafil	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la PDE-5.				
* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestra están previstas.					
* Este estudio de interacción se realizó con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® evaluando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® al día					
† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor a la dosis recomendada de EDURANT®					

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Existe información disponible limitada sobre el potencial de interacción farmacodinámica entre rilpivirina y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos se demostró que las dosis supratrapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma (ver sección Propiedades farmacodinámicas). EDURANT® debe

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



utilizarse con precaución cuando se co-administra con un medicamento con riesgo conocido de Torsades de pointes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones referidas a la administración parenteral de rilpivirina, dado que esta presentación no ha sido solicitada en Colombia, la Sala considera innecesario incluir esta información y recomienda aceptar las otras modificaciones relacionadas con precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Posología y Administración

EDURANT® siempre se tiene que dar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología (Adultos)

La dosis recomendada de **EDURANT®** es una tableta de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida (ver sección Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).

Ajuste de dosis con la coadministración de rifabutina

Para los pacientes que reciben concomitantemente rifabutina, la dosis de **EDURANT®** debe aumentarse a 50 mg (dos tabletas de 25 mg cada uno) una vez al día, tomada con una comida. Cuando se suspenda la coadministración de rifabutina, la dosis de **EDURANT®** debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomada con una comida (ver sección Interacciones).

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis de **EDURANT®** dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual de administración, debe tomar **EDURANT®** con una comida tan pronto como sea posible y luego tomar la siguiente dosis de **EDURANT®** a la hora programada regularmente. Si un paciente olvida una dosis de **EDURANT®** por más de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar el horario de dosificación habitual.

Poblaciones especiales Pediatría (17 años y mayores)

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La seguridad y la eficacia de EDURANT® en adolescentes y niños se encuentran en investigación (ver sección Propiedades farmacocinéticas). El tratamiento con EDURANT® no se recomienda en estas poblaciones.

Ancianos (65 años y mayores)

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en los pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). EDURANT® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo y Post-parto

La dosis recomendada de EDURANT® en pacientes embarazadas es una tableta de 25 mg una vez al día tomada por vía oral con una comida. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral debe monitorizarse de cerca (ver sección Embarazo, Lactancia y Fertilidad y Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales - Embarazo y post-parto).

Nuevas precauciones o advertencias

Transmisión del VIH

Debe advertirse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH a otra persona a través de la sangre o el contacto sexual. Se debe continuar empleando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

En el análisis agrupado de los estudios de fase III, durante 96 semanas, los pacientes tratados con EDURANT® con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico comparados con los pacientes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con una carga viral basal ≤ 100000 copias de ARN del VIH-1/mL. El mayor riesgo del fracaso virológico para los pacientes en el grupo de EDURANT® se observó en las primeras 48 semanas de estos estudios mientras que tasas menores de fracaso virológico, similares entre los grupos de tratamiento, se observaron de la semana 48 a la semana 96 (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los pacientes con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL que experimentaron fracaso virológico exhibieron una tasa más alta de resistencia emergente del tratamiento a la clase de los ITINAN. Más pacientes que tuvieron fracaso virológico con EDURANT® que los que tuvieron fracaso virológico con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Se debe considerar esta información cuando se inicia la terapia con EDURANT®.

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir EDURANT® con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre las interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Se ha reportado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo EDURANT®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis), las cuales pueden requerir más evaluación y tratamiento. Los trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se ha reportado que se producen en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de iniciar del tratamiento (ver sección Reacciones adversas)

Reacciones Adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos

A lo largo de esta sección se reportan las reacciones adversas (RAs). Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el uso de rilpivirina basado en la valoración exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No es posible establecer de forma fiable una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios clínicos en pacientes adultos

La valoración de la seguridad está basada en los datos agrupados de 96 semanas de 1368 pacientes en los estudios controlados de fase III TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo, 686 de los cuales recibieron EDURANT® (25 mg una vez al día) (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La mediana de la duración de la exposición en pacientes del grupo con EDURANT® y efavirenz fue 104.3 y 104.1 semanas, respectivamente. La mayoría de las RAs al medicamento ocurrieron en las primeras 48 semanas del tratamiento.

En los estudios controlados de fase III, ECHO y THRIVE, durante 96 semanas, las reacciones adversas (RAs) a EDURANT® reportadas con mayor frecuencia (> 2%) que fueron al menos de grado 2 en severidad fueron depresión, dolor de cabeza, insomnio incremento de transaminasas y exantema (ver Tabla 3 para la lista completa de reacciones adversas al medicamento).

La mayoría de las RAs al medicamento reportadas durante el tratamiento con 25 mg de EDURANT® una vez al día fueron de grado 1 a 2 de severidad. Se reportaron RAs de grado

3 o 4 en 3.6% y 5.9% de los pacientes tratados con EDURANT® y efavirenz, respectivamente. Las RAs más frecuentes (reportadas en más de 1 paciente en el grupo con EDURANT®) de grado 3 o 4 fueron incremento de las transaminasas (1.6% en el grupo con EDURANT® y 2.9% en el grupo con efavirenz), depresión (0.7% y 0.7% respectivamente), dolor abdominal (0.4% y 0.1%, respectivamente), mareo (0.3% y 0.4% respectivamente) y exantema (0.3% y 0.6% respectivamente). 1.7% de los pacientes del grupo con EDURANT® discontinuaron el tratamiento debido a las RAs comparados con el 4.0% de los pacientes del grupo con efavirenz. En el grupo con EDURANT®, todas las RAs que conllevaron a la discontinuación tuvieron una incidencia < 0.5%. En el grupo con efavirenz, las RAs con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación fueron exantema (1.5%), incremento de las transaminasas (0.7%), depresión (0.6%) y sueños anormales (0.6%).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las RAs de al menos intensidad moderada ($\geq$ grado 2) reportadas en pacientes adultos tratados con EDURANT® se resumen en la Tabla 3. Las RAs se describen por clasificación de órgano y sistema (COS) y frecuencia.

Tabla 3: RAs de al menos intensidad moderada ($\geq$ grado 2) reportadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo tratados con EDURANT®			
Clasificación por órgano y sistema (COS) Reacción adversa %	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE		
	EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682	Diferencia del tratamiento (IC del 95%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
Insomnio	3.5%	3.5%	0 (2.0; 1.9)
Sueños anormales [†]	1.6%	4.0%	-2.4 (4.1; -0.6)
Trastornos del sueño	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
Estado de ánimo depresivo	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
Mareo [‡]	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
Somnolencia	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	2.0%	1.9%	-0.1 (-1.3; 1.6)
Náuseas*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
Vómitos	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
Malestar abdominal	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema [‡]	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Fatiga	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
Investigaciones			
Incremento de las transaminasas	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

RB = Régimen de base; IC=Intervalo de confianza

N=número total de sujetos por grupo de tratamiento

* La comparación del tratamiento fue pre-especificada para estas reacciones adversas al medicamento (Prueba exacta de Fisher)

[†] valor de $p < 0.01$

[‡] valor de $p < 0.0001$

No se identificaron nuevos términos de RAs en pacientes adultos en los estudios de fase III ECHO y THRIVE entre las semanas 48 y 96 ni en el estudio de fase IIb TMC278-C204 durante las 240 semanas.

Anormalidades de laboratorio

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Las anomalías clínicas de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4), reportadas en pacientes tratados con EDURANT® se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4) observadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo			
Parámetro de laboratorio anormal, %	Rango de toxicidad DAIDS	Datos agrupados del análisis de 96 semanas de los estudios de fase III ECHO y THRIVE	
		EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
HEMATOLOGÍA			
Disminución de la hemoglobina	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
Disminución del recuento de plaquetas	< 49999/mm ³ < 49999 x 10 ⁹ /L	0.1%	0.3%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	< 1499/mm ³ < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
BIOQUÍMICA			
Incremento de la creatinina	> 1.8 × LSN	0.1%	0.1%
Incremento de la AST	> 5.0 × LSN	2.3%	3.3%
Incremento de la ALT	> 5.0 × LSN	1.6%	3.7%
Incremento de la bilirrubina	> 2.5 × LSN	0.7%	0.3%
Incremento de la amilasa pancreática	> 2 × LSN	3.8%	4.8%
Incremento de la lipasa	> 3 × LSN	0.9%	1.6%
Incremento del colesterol total (ayuno)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
Incremento del colesterol LDL (ayuno)*	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
Incremento de los triglicéridos (ayuno)*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

RB= Régimen de base; LSN= Límite superior normal

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* p ≤ 0.001 de acuerdo con la prueba exacta de Fisher (diferencia en grado 3 más 4 anomalías entre los dos grupos de tratamientos).

Nota: Los porcentajes se calcularon para el número de sujetos con resultados para el análisis.

Los cambios desde el valor basal del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos se describen en la tabla 5. Los cambios promedio desde el valor basal fueron menores en el grupo con EDURANT® frente al grupo con efavirenz. No se ha demostrado el impacto de estos hallazgos.



Tabla 5: Valores de los lípidos, cambio promedio desde el valor basal						
	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE					
	EDURANT® + RB N=686			Efavirenz + RB N=682		
	Valor basal	Semana 96		Valor basal	Semana 96	
Promedio (IC del 95%)	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)
Colesterol total (ayuno) [†]	161	167	5	161	190	28
Colesterol-HDL (ayuno) [†]	41	46	4	40	51	11
Colesterol LDL (ayuno) [†]	96	98	1	96	110	14
Triglicéridos (ayuno) [†]	124	117	-7	133	148	12

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* El cambio desde el valor basal es el promedio de los cambios intra-paciente desde el valor basal para los pacientes con valor basal y en la semana 96.

[†] Valor de p < 0.001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la comparación del tratamiento del cambio desde el valor basal

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica). Los trastornos autoinmunológicos como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se han reportado en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (ver sección Advertencias y precauciones).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

En pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron EDURANT® que no estaban co-infectados. Esta observación fue igual en el grupo con efavirenz. La farmacocinética de la exposición a rilpivirina en pacientes co-infectados fue comparable a la de los pacientes sin co-infección.

Nuevas interacciones

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inducen al CYP3A puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®. La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inhiben el CYP3A puede conllevar al incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La co-administración de EDURANT® con medicamentos que incrementan el pH gástrico puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

No es probable que una dosis de 25 mg de EDURANT® al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se describen a continuación en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos co-administrados se describen en las siguientes tablas (el incremento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, sn cambios como “↔”, no se aplica como “NA”).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos antirretrovirales y antivirales					
Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{max}	AUC	C _{min}
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS (ITIAN/ITIANt) del VIH					
Didanosina**	400 mg una vez al día	didanosina	↔	↑ 12%	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con didanosina. La didanosina debe ser administrada con el estómago vacío y por lo menos dos horas antes o cuatro horas después de EDURANT® (el cual debe administrarse con una comida).				
Tenofovir disoproxil fumarato**	300 mg una vez al día	tenofovir	↑ 19%	↑ 23%	↑ 24%
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con tenofovir disoproxil fumarato.				
Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina y zidovudina)	Basado en las diferentes vías de eliminación de rilpivirina y estos otros ITIAN, no se espera interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre estos medicamentos y EDURANT®.				
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN) del VIH					
ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	No se recomienda la co-administración de EDURANT® con ITINAN.				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – con co-administración de dosis bajas de ritonavir					
Darunavir/ritonavir**	800/100 mg una vez al día	darunavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 79%	↑ 130%	↑ 178%
	El uso concomitante de EDURANT® con darunavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con darunavir/ritonavir.				
Lopinavir/ritonavir (cápsulas de gelatina blanda)**	400/100 mg dos veces al día	lopinavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 29%	↑ 52%	↑ 74%
	El uso concomitante de EDURANT® con lopinavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con lopinavir/ritonavir.				
Otros PI reforzados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	El uso concomitante de EDURANT® con los IPs reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – sin co-administración de dosis bajas de ritonavir					
IPs no reforzados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	El uso concomitante de EDURANT® con IPs no reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				
ANTAGONISTAS DE CCR5					
Maraviroc	No se espera interacción farmacológicamente clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con maraviroc.				
INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA del VIH					
Cabotegravir	30 mg una vez al día	cabotegravir	↔	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↓ 8%
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con cabotegravir.				
Raltegravir*	400 mg dos veces al día.	raltegravir	↑ 10%	↑ 9%	↑ 27%
		rilpivirina	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con raltegravir.				
OTROS AGENTES ANTIVIRALES					
Ribavirina	No se espera interacción farmacológica clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con ribavirina.				
Simeprevir*	150 mg una vez al día	simeprevir	↑ 10%	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↑ 25%
	No se requiere ajustar la dosis de ningún fármaco cuando EDURANT® es co-administrado con simeprevir				

* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran están previstas.

* Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® valorando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® una vez al día.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos no antirretrovirales					
Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{máx}	AUC	C _{mín}
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina*	0.5 mg dosis simple	digoxina	↔	↔	NA
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® es co-administrado con digoxina.				
ANTIDIABÉTICOS					
Metformina*	850 mg dosis única	metformina	↔	↔	NA

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con metformina.			
ANTICONVULSIONANTES					
Carbamacepina Oxcarbacepina Fenobarbital Fenitoína	No se debe usar EDURANT® en combinación con estos anticonvulsionantes ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
AGENTES ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS					
Ketoconazol**	400 mg una vez al día	ketoconazol	↔	↓ 24%	↓ 66%
		rilpivirina	↑ 30%	↑ 49%	↑ 76%
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	El uso concomitante de EDURANT® con agentes antimicóticos azólicos puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con agentes antimicóticos azólicos.				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifabutina**	300 mg una vez al día†	rifabutina	↔	↔	↔
		25-O-desacetil-rifabutin	↔	↔	↔
	300 mg una vez al día	rilpivirina (25 mg una vez al día)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%
	300 mg una vez al día	rilpivirina (50 mg una vez al día)	↑ 43%	↑ 16%	↔
			(comparado con solo 25 mg de rilpivirina una vez al día)		
	El uso concomitante de EDURANT® con rifabutina puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. A lo largo de la co-administración de EDURANT® con rifabutina, la dosis de EDURANT® debe incrementarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se suspenda la co-administración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe disminuirse a 25 mg una vez al día				
Rifampicina**	600 mg una vez al día	rifampicina	↔	↔	NA
		25-desacetil-rifampicina	↔	↓ 9%	NA
		rilpivirina	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%
Rifapentina	No se debe usar EDURANT® en combinación con rifampicina o rifapentina ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS					
Claritromicina Eritromicina	El uso concomitante de EDURANT® con claritromicina o eritromicina puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). Cuando sea posible, debe considerarse alternativas como la azitromicina.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

GLUCOCORTICOIDES					
Dexametasona (sistémica)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con dexametasona sistémica ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. Deben considerarse alternativas, especialmente de uso a largo plazo.				
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol**	20 mg una vez al día	omeprazol	↓ 14%	↓ 14%	NA
		rilpivirina	↓ 40%	↓ 40%	↓ 33%
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H ₂					
Famotidina**	40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↔	↓ 9%	NA
	40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina	rilpivirina	↑ 21%	↑ 13%	NA
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	La combinación de EDURANT® y los antagonistas del receptor H ₂ debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antagonistas del receptor H ₂ solamente se deben administrar por lo menos 12 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANTIÁCIDOS					
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	La combinación de EDURANT® y los antiácidos debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antiácidos solamente deben administrarse por lo menos 2 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona*	60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona	↓ 14%	↓ 16%	↓ 22%
		S(+) metadona	↓ 13%	↓ 16%	↓ 21%
	No se requiere ajustar de la dosis cuando se inicia la co-administración de metadona con EDURANT®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS					
Hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS					
Acetaminofén** (paracetamol)	500 mg dosis única	acetaminofén	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↑ 26%
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con acetaminofén (paracetamol).				
ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTRÓGENOS					
Etinilestradiol* Noretindrona*	0.035 mg una vez al día	etinilestradiol	↑ 17%	↔	↔
	1 mg 1v/día	noretindrona	↔	↔	↔
	No se requiere ajustar la dosis para el uso concomitante de EDURANT® y los anticonceptivos a base de estrógenos y/o progesterona.				
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA					
Atorvastatina**	40 mg una vez al día	atorvastatina	↑ 35%	↔	↓ 15%
		rilpivirina	↓ 9%	↔	↔
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa.				
INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)					
Sildenafil**	50 mg dosis única	sildenafil	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
Vardenafilo Tadalafilo	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la PDE-5.				
* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestra están previstas.					
* Este estudio de interacción se realizó con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® evaluando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® al día					
† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor a la dosis recomendada de EDURANT®					

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Existe información disponible limitada sobre el potencial de interacción farmacodinámica entre rilpivirina y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos se demostró que las dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma (ver sección Propiedades

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



farmacodinámicas). EDURANT® debe utilizarse con precaución cuando se co-administra con un medicamento con riesgo conocido de Torsades de pointes.

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

3.1.9.8 CAVERJECT 20 MCG

Expediente: 19954356
Radicado: 20221066060
Fecha: 21/04/2022
Interesado: PFIZER S.A.S.

Composición:

Una vez reconstituido cada mililitro contiene alprostadil (PGE) 20 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y diagnóstico de la disfunción eréctil masculina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al medicamento. Pacientes que presenten condiciones que puedan predisponerlos al priapismo. Pacientes con deformación anatómica del pene. Pacientes con implantes penianos. Pacientes para quienes la actividad sexual no resulta aconsejable o está contraindicada. Fibrosis peneana, enfermedad de peyronie, tendencia al sangrado, problemas de coagulación.

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
- Información para prescribir versión basada en CDSv5.0_03Dic2021_v1 allegado mediante radicado No. 20221066060

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nueva dosificación

Información General

CAVERJECT® se administra mediante inyección intracavernosa directa. Se recomienda el uso de una aguja de ½ pulgada con un calibre de 27 a 30. La dosis de CAVERJECT® deberá individualizarse mediante la cuidadosa titulación de la dosis bajo estricta supervisión médica.

Las primeras inyecciones de CAVERJECT® deberán efectuarse en el consultorio del médico por parte de profesionales de la salud debidamente entrenados. La terapia de autoinyección aplicada por el paciente podrá comenzar únicamente después de que el paciente haya sido adecuadamente instruido y bien entrenado en la técnica de inyección. El médico deberá hacer una cuidadosa valoración de las destrezas y competencia del paciente para efectuar dicho procedimiento. La inyección intracavernosa deberá hacerse bajo condiciones estériles. El sitio de inyección se encuentra usualmente a lo largo de cualquier área dorsolateral del tercio proximal del pene. Deben evitarse las venas visibles. El usuario debe alternar el lado del pene a cada nueva inyección y variar el sitio de inyección.

Las soluciones reconstituidas de CAVERJECT® están diseñadas para un único uso. Deseche después de su uso. El médico deberá instruir al usuario en cuanto a la correcta disposición (desechado) de la jeringa, aguja y vial.

Titulación Inicial de la Dosis en el Consultorio del Médico

Durante la titulación de la dosis, el paciente debe permanecer en el consultorio del médico hasta que ocurra la completa detumescencia. Si no hay respuesta, se puede suministrar la siguiente dosis más alta en el plazo de una hora. No se deben administrar más de dos dosis en un periodo de 24 horas durante la titulación. Si se observa una respuesta, deje por lo menos un intervalo de un día antes de administrar la siguiente dosis de prueba.

Disfunción Eréctil de Etiología Vascurológica, Psicogénica o Combinada. La titulación de la dosificación deberá iniciarse al nivel de 2,5 microgramos de alprostadil. Si se observa una respuesta parcial, la dosis puede incrementarse en 2,5 microgramos a una dosis de 5 microgramos y luego en incrementos de 5 a 10 microgramos, dependiendo de la respuesta eréctil, hasta que se logre la dosis que produzca una erección apropiada para la relación sexual, y que no exceda de una hora de duración. Si no existe respuesta a la dosis inicial de 2,5 microgramos, la segunda dosis podrá incrementarse a 7,5 microgramos, seguida por incrementos de 5 a 10 microgramos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Disfunción Eréctil de Etiología Neurogénica Pura (Lesión de Médula Espinal). La titulación de la dosificación deberá iniciarse al nivel de 1,25 microgramos de alprostadil. La dosis puede incrementarse en 1,25 microgramos a una dosis de 2,5 microgramos, seguida por un incremento de 2,5 microgramos a una dosis de 5 microgramos, y luego en incrementos de 5 microgramos hasta que la dosis sea la adecuada para obtener una erección apropiada para la relación sexual y dicha erección no exceda una duración de una hora.

Terapiade Mantenimiento: Autoinyección

La dosis de CAVERJECT® que sea seleccionada para el tratamiento de autoinyección deberá proporcionar al paciente una erección satisfactoria para la relación sexual y mantenida por no más de una hora. Si la duración de la erección supera la hora, deberá reducirse la dosis de CAVERJECT®. La terapia de autoinyección de uso en casa deberá iniciarse a la dosis que se determinó en el consultorio del médico; sin embargo, si se necesita ajustar la dosis, tal ajuste deberá únicamente realizarse después de una consulta con el médico. La dosis deberá ajustarse en concordancia con las pautas para su titulación antes descritas. La dosis efectiva más baja será la dosis que deba emplearse. La frecuencia recomendada para la inyección no debe ser mayor a tres veces por semana con por lo menos un intervalo de 24 horas entre cada dosis. El paciente puede esperar el desarrollo de una erección dentro de los 5 a 20 minutos siguientes a la aplicación de la inyección.

En un estudio de autoinyección no controlado, se documentó la eficacia de CAVERJECT® por períodos de tiempo prolongados de hasta seis meses. La dosis promedio de alprostadil al final de los seis meses fue de 20,7 microgramos. En la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento se ubica entre 5 y 20 microgramos. No se recomienda el uso de dosis de mantenimiento superiores a 60 microgramos.

Uso de CAVERJECT® como Complemento en el Diagnóstico de la Disfunción Eréctil

En las pruebas diagnósticas más sencillas de la disfunción eréctil (pruebas farmacológicas), los pacientes son objeto de un monitoreo en cuanto a la ocurrencia de una erección después de una inyección intracavernosa de CAVERJECT®. Las extensiones de estas pruebas incluyen el uso de CAVERJECT® a manera de complemento de las investigaciones de laboratorio, tales como el procesamiento de imágenes dúplex o Doppler, las pruebas de lavado con ¹³³Xenón, el penograma con radioisótopos, y la arteriografía peniana, las cuales permiten visualizar y valorar la vasculatura peneana. En algunas de estas pruebas, deberá usarse una sola dosis de CAVERJECT® que induzca una erección de suficiente firmeza.

Recomendaciones para Supervisar el Tratamiento

Se recomienda hacer un seguimiento regular mientras el paciente se encuentre en el programa de autoinyección. Esto es especialmente válido para las autoinyecciones iniciales en la medida en que pueden necesitarse ajustes en la dosis de CAVERJECT®.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas contraindicaciones

CAVERJECT® está contraindicado en los siguientes pacientes:

- pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento
- pacientes que presenten condiciones que puedan predisponerlos al priapismo, tales como portador del gen de células falciformes o anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia
- pacientes con deformación anatómica del pene, tales como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie
- pacientes con implantes penianos
- pacientes para quienes la actividad sexual no resulta aconsejable o está contraindicada

Nuevas precauciones o advertencias

Antes de iniciar la terapia con CAVERJECT®, deberán diagnosticarse y tratarse las causas médicas subyacentes de la disfunción eréctil que sean susceptibles de tratamiento.

Priapismo.

Puede ocurrir priapismo (erección prolongada por más de seis horas) luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. A fin de minimizar los riesgos, el médico deberá seleccionar la dosis efectiva más baja y suministrar instrucciones a los pacientes para que de manera inmediata consulten a sus médicos y busquen asistencia médica en caso de presentarse cualquier erección prolongada que dure más de 4 horas. El tratamiento del priapismo deberá implementarse con base en la práctica médica establecida.

Fibrosis peniana.

Puede desarrollarse fibrosis peniana, incluyendo angulación, nódulos fibróticos y enfermedad de Peyronie, luego de la administración intracavernosa de CAVERJECT®. La ocurrencia de fibrosis puede incrementarse con el uso prolongado de CAVERJECT®. Se recomienda fuertemente efectuar un seguimiento programado basado en exámenes físicos del pene, a fin de detectar signos de fibrosis peniana o de la enfermedad de Peyronie. El tratamiento con CAVERJECT® deberá discontinuarse en pacientes que desarrollen angulación peniana, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie.

Enfermedades de transmisión sexual y enfermedades transmitidas por sangre, incluyendo VIH.

Debido a que puede ocurrir un pequeño sangrado en el sitio de inyección, los pacientes deberán recibir asesoría acerca de las medidas de protección necesarias para contrarrestar la propagación de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo VIH, y enfermedades de contagio sanguíneo.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Anticoagulantes.

Los pacientes bajo terapia con anticoagulantes, tales como warfarina o heparina, pueden exhibir una incrementada propensión a sangrar luego de la aplicación de la inyección intracavernosa.

Alcohol Bencílico.

El preservante alcohol bencílico se ha relacionado con eventos adversos graves, incluido el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede generar toxicidad. El riesgo de la toxicidad del alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad de los riñones y del hígado para desintoxicarse del químico. Los bebés prematuros y de bajo peso pueden ser más propensos a desarrollar toxicidad.

Rotura de agujas.

CAVERJECT® usa una aguja superfina para su administración. Como sucede con todas las agujas superfinas, existe la posibilidad de que se rompan.

Se ha informado rotura de la aguja, donde una parte de la aguja quedó en el pene, y en algunos casos se requirió hospitalización y extracción quirúrgica.

La instrucción cuidadosa al paciente de las técnicas correctas de manipulación e inyección puede minimizar el potencial de rotura de la aguja.

Se debe indicar al paciente que la aguja no debe usarse si está doblada; tampoco deben intentar enderezar una aguja doblada. Deben quitar la aguja de la jeringa, desecharla y poner en la jeringa una aguja nueva estéril y sin usar.

Nuevas Reacciones Adversas

La reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia luego de la inyección intracavernosa de CAVERJECT es el dolor peniano de leve a moderado, reportado en aproximadamente el 11% de las autoinyecciones efectuadas por hombres que participaron en estudios clínicos.

Dicho dolor fue reportado por lo menos una vez por aproximadamente un tercio de todos los pacientes, aunque únicamente el 3% de éstos suspendió el uso por tal razón. La fibrosis peniana, incluyendo la angulación, nódulos fibróticos, y la enfermedad de Peyronie, fue reportada en el 3% del total de pacientes del estudio clínico, sin embargo, en un estudio de autoinyección en el que la duración de uso fue de hasta 18 meses, la incidencia de fibrosis peniana fue de aproximadamente 8% (véase Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En estudios clínicos, se presentaron hematomas y equimosis en el sitio de inyección en el 3% y 2% de los pacientes, respectivamente; eventos adversos los cuales estuvieron relacionados con la técnica de inyección mas no con los efectos propios del CAVERJECT®. Erecciones prolongadas (definidas como aquellas erecciones de cuatro a seis horas de duración) después de la administración intracavernosa de CAVERJECT®, fueron reportadas en el 4% de los pacientes. La frecuencia del priapismo (definido como una erección con una duración de 6 horas o más) fue del 0,4% (véase Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Su Uso). En la mayoría de los casos, el priapismo se resolvió con detumescencia espontánea.

Las siguientes reacciones adversas locales fueron reportadas por el 1% o menos de los pacientes en estudios clínicos después de la inyección intracavernosa de CAVERJECT®: balanitis, hemorragia en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, sangrado uretral, acaloramiento peniano, entumecimiento, infección por levaduras, irritación, disminución de la sensibilidad, fimosis, prurito, eritema, fuga venosa, erección dolorosa y eyaculación anormal.

Los siguientes eventos sistémicos, juzgados por el investigador como posiblemente relacionados con el uso de CAVERJECT®, fueron reportados por menos del 1% de los pacientes en estudios clínicos: dolor testicular, trastorno escrotal (enrojecimiento, dolor, espermatocele), edema escrotal, hematuria, trastorno testicular (acaloramiento, hinchazón, formación de masas, engrosamiento), micción alterada, micción frecuente, urgencia urinaria, dolor pélvico, hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, extrasístole supraventricular, reacciones vasovagales, hipoestesia, debilidad no generalizada, diaforesis, erupción cutánea, prurito en sitios diferentes al de aplicación, náuseas, resequedad en la boca, elevación de la creatinina sérica, calambres en las piernas y midriasis.

Se observaron durante estudios clínicos cambios hemodinámicos, manifestados en la forma de disminuciones en la presión sanguínea, cuando se emplearon dosis superiores a 20 microgramos, así como incrementos en la frecuencia cardíaca con el uso de dosis mayores a 30 microgramos, cambios los cuales fueron al parecer dosis dependientes. Sin embargo, tales cambios no fueron, en términos generales, clínicamente importantes, y apenas tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a hipotensión sintomática.

CAVERJECT® no produce ningún efecto clínicamente importante sobre las pruebas de laboratorio que se realicen en suero u orina.

RAM por SOC y categoría de frecuencias de CIOMS listadas en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencias y SOC.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100
Infecciones e infestaciones			Infección por hongos
Trastornos del sistema nervioso			Reacción vasovagal, hipoestesia (sistémica), adormecimiento del pene, disminución de la sensibilidad en el pene
Trastornos oculares			Midriasis
Trastornos cardíacos			Extrasístoles supraventriculares
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100
Trastornos vasculares			Hipotensión, vasodilatación, trastorno vascular periférico, fuga venosa en el pene
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema	Erupción, diaforesis, prurito
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos			Calambres en las piernas
Trastornos renales y urinarios			Sangrado por uretra, hematuria, deterioro de las micciones, frecuencia urinaria, urgencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor en el pene	Fibrosis del pene, incluidas enfermedad de Peyronie, angulación y nódulos fibróticos, erección prolongada	Priapismo, dolor pélvico, erección dolorosa, dolor testicular, trastorno del escroto, irritación peniana, balanitis, edema escrotal, sensación de calor en el pene, trastorno testicular, eyaculación anormal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Fimosis
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		Hematoma en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Hemorragia en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, debilidad muscular localizada, prurito en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias			Aumento de la creatinina en sangre

Nuevas interacciones

No se ha estudiado formalmente el potencial de desarrollo de interacciones medicamentosas de orden farmacocinético entre CAVERJECT® y otros agentes. En estudios clínicos, el uso concomitante de agentes tales como medicamentos antihipertensivos, diuréticos, agentes antidiabéticos (incluyendo insulina) o agentes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



antiinflamatorios no esteroideos, no tuvo efecto alguno sobre la seguridad o eficacia de CAVERJECT®. Tampoco se ha estudiado de manera sistemática la seguridad y eficacia de combinaciones de CAVERJECT® con otros agentes vasoactivos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado justificar la utilidad del medicamento para la indicación *“Tratamiento y diagnóstico de la disfunción eréctil masculina”*, a la luz del estado del arte, por considerar que podría estar ventajosamente sustituido.

3.1.9.9 CAPD/DPCA 2

Expediente: 19927200
Radicado: 20221068039
Fecha: 25/04/2022
Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada 100 ml contiene dextrosa 1,50000 g, cloruro de sodio 0,57860 g, lactato de sodio 0,39250 g, cloruro de calcio 2H₂O 0,02570 g, cloruro de magnesio 6H₂O 0,01020g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Solución estéril para diálisis peritoneal en insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones:

Peritonitis después de perforación abdominal, embarazo avanzado, cirugía abdominal reciente, hipocalcemia, hernias, enfermedad pulmonar, masas intraabdominales. Uso ambulatorio con instrucciones medicas

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
- Inserto Versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068039

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para prescribir versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068039

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 2 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600-800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 2 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipercalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo
- Tumores intra-abdominales
- Íleo

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal
- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 2 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación

beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo
- Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 2 contiene 15 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 90 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 2 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600-800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 2 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipercalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 2 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación

beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación**
- **Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.**
- **Creatinina y urea séricas**
- **Azúcar en sangre**
- **Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo**
- **Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.**

CAPD/DPCA 2 contiene 15 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 90 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión rev 12/2021 y la información para prescribir versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068039.

3.1.9.10 CAPD/DPCA 3 SOLUCION ESTERIL PARA DIALISIS PERITONEAL

Expediente: 19927201
Radicado: 20221068067
Fecha: 25/04/2022
Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada ml de solución para diálisis contiene glucosa monohidrato (0.04675 g, equivalente a glucosa anhidra) 0.04250 g; cloruro de sodio 0.00580 g; lactato de sodio 0.00390 g; cloruro de calcio dihidrato 0.00030 g; cloruro de magnesio hexahidrato 0.00010 g

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: solución estéril para diálisis peritoneal

Indicaciones:

Solución estéril para diálisis peritoneal en insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones:

Peritonitis después de perforación abdominal, embarazo avanzado, cirugía abdominal reciente, hipocalcemia, hernias, enfermedad pulmonar, masas intraabdominales. Uso ambulatorio con instrucciones médicas

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
- Inserto Versión 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068067
- Información para prescribir versión 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068067

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 3 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600-800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800-1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 3 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave, hipercalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa.
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal
- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 3 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo
- Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 3 contiene 42,5 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 255 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 3 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600-800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800-1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 3 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave, hipercalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa.
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal
- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 3 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- **Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación**
- **Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.**
- **Creatinina y urea séricas**
- **Azúcar en sangre**
- **Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo**
- **Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.**

CAPD/DPCA 3 contiene 42,5 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 255 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 12/2021 y la información para prescribir versión 12/2021 allegados mediante radicado No. 20221068067.

3.1.9.11 CAPD / DPCA 4

Expediente: 19927203
Radicado: 20221068085
Fecha: 25/04/2022
Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada 100 ml de solución contiene glucosa monohidrato (equivalente a 2,273g de glucosa anhidra) 2.50000 g, cloruro de Sodio 0.57860 g, lactato de sodio 0.39250 g, cloruro de calcio Dihidrato 0.02570 g, cloruro de magnesio hexahidrato 0.01020 g,

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Insuficiencia renal crónica terminal

Contraindicaciones:

Deficiencia en potasio (hipokalemia).

Ante la presencia de los siguientes cuadros clínicos, capd/dpca sólo debe usarse después de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio bajo criterio facultativo:

Peritonitis localizada, no asociada a diálisis peritoneal. Perforación de víscera intraabdominal. Gestación avanzada. Tumores intraabdominales. Heridas abdominales recientes. Hernias. Enfermedad pulmonar, especialmente neumonía. Caquexia. Elevación notable de los lípidos séricos (hiperlipidemia severa). Cirugía múltiple previa con adherencias. Enfermedades intestinales inflamatorias. Sepsis abdominal por cirugía previa o enfermedad inflamatoria abdominal severa.

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

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Inserto Versión 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068085
- Información para prescribir versión 2/2021 allegado mediante radicado No. 20221068085

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 4 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600- 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800-1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas Contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 4 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipercalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa.
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal
- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 4 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo
- Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 4 contiene 22,73 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 136 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 4 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio, cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual, será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600- 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000-1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800-1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas Contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 4 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipercalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis)
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa.
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo
- Tumores intra-abdominales

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía)
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal
- Caquexia y pérdida importante de peso, especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 4 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hipercalcemia, por ejemplo, debido a la administración de altas dosis de captadores de fosfato que contengan calcio y/o vitamina D, puede ser necesario un cambio temporal o permanente a una solución con un menor contenido de calcio.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- **Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación**
- **Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.**
- **Creatinina y urea séricas**
- **Azúcar en sangre**
- **Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo**
- **Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.**

CAPD/DPCA 4 contiene 22,73 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 136 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 12/2021 y la información para prescribir versión 2/2021 allegados mediante radicado No. 20221068085.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.9.12 CAPD/DPCA 17

Expediente: 19980671
Radicado: 20221068099
Fecha: 25/04/2022
Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada 100 ml de solución para diálisis contiene glucosa monohidrato equivalente a glucosa anhidra 1,50 g, cloruro de sodio 0,57860 g, lactato de sodio 0,39250 g, cloruro de calcio.2H₂O 0,01838 g, cloruro de magnesio.6H₂O 0,01017 g

Forma farmacéutica: solución estéril para diálisis peritoneal

Indicaciones:

Solución para diálisis peritoneal indicada en insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones:

Deficiencia de potasio (hipocalemia). Ante la presencia de los siguientes cuadros clínicos capd/dpca 17 solo debe usarse después de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio bajo criterio facultativo: peritonitis localizada tumores intraabdominales, heridas abdominales recientes, hernias, enfermedad pulmonar, especialmente neumonía. Caquexia. Elevación notable de los lípidos séricos (hiperlipidemia severa). Cirugía múltiple previa con adherencias, enfermedades intestinales inflamatorias, sepsis abdominal por cirugía previa o enfermedad inflamatoria abdominal severa. Uso ambulatorio con instrucciones médicas.

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
- Inserto Versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068099
- Información para prescribir versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068099

Nueva dosificación

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología

CAPD/DPCA 17 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o

5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 17 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino a (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 17 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- Hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas.
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.
- Función renal residual para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 17 contiene 15 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 90 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 17 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o

5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 17 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino a (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.
- Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 17 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- Hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.**
- **Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.**
- **Creatinina y urea séricas.**
- **Azúcar en sangre**
- **Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.**
- **Función renal residual para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.**

CAPD/DPCA 17 contiene 15 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 90 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión rev 12/2021 y la información para prescribir versión rev 12/2021 allegados mediante radicado No. 20221068099.

3.1.9.13 CAPD/DPCA 18

Expediente: 19980670
Radicado: 20221068109
Fecha: 25/04/2022
Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada 100 ml de solución para diálisis peritoneal contiene glucosa Monohidrato equivalente a glucosa anhidra 4.25000 g, cloruro de Sodio 0.57860 solución de lactato de sodio al 60%

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

equivalente a Lactato de sodio 0.39250 g, cloruro de calcio. 2H₂O 0.01838g, cloruro de magnesio.6H₂O 0.01017 g,

Forma farmacéutica: Solución estéril para diálisis peritoneal

Indicaciones:

Solución para diálisis peritoneal indicada en insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones:

Deficiencia de potasio (hipocalcemia). Ante la presencia de los siguientes cuadros clínicos capd/dpca 18 solo debe usarse después de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio bajo criterio facultativo: peritonitis localizada tumores intraabdominales, heridas abdominales recientes, hernias, enfermedad pulmonar, especialmente neumonía. Caquexia. Elevación notable de los lípidos séricos (hiperlipidemia severa). Cirugía múltiple previa con adherencias, enfermedades intestinales inflamatorias, sepsis abdominal por cirugía previa o enfermedad inflamatoria abdominal severa. Uso ambulatorio con instrucciones médicas.

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
- Inserto Versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068109
- Información para prescribir versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068109

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 18 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:
CAPD/DPCA 18 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis).
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.
- Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CAPD/DPCA 18 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- Hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas.
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.
- Función renal residual para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CAPD/DPCA 18 contiene 42,5 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 255 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 18 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 18 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- **Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal**
- **Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis).**
- **Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).**
- **Peritonitis**
- **Fístula abdominal interna o externa**
- **Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.**
- **Tumores intra-abdominales**
- **Íleo**
- **Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).**
- **Sepsis**
- **Hiperlipidemia extrema**
- **En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.**
- **Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.**
- **En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.**

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 18 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo en:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- Hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas.
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.
- Función renal residual para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 18 contiene 42,5 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cada bolsa hasta 255 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión rev 12/2021 y la información para prescribir versión rev 12/2021 allegados mediante radicado No. 20221068109.

3.1.9.14 CAPD/ DPCA19

Expediente: 19980670

Radicado: 20221068116

Fecha: 25/04/2022

Interesado: FRESENIUS MEDICAL CARE ANDINA S.A.S.

Composición:

Cada 100 ml de solución para diálisis contiene glucosa monohidrato 2,5 g equivalente a glucosa anhidra 2,30000 g, cloruro de sodio 0,57860 g, lactato de sodio al 60% equivalente a lactato de sodio 0,39250 g, cloruro de calcio.2H₂O 0,01838 g, cloruro de magnesio.6H₂O 0,01017 g

Forma farmacéutica: solución estéril para diálisis peritoneal

Indicaciones:

Solución para diálisis peritoneal indicada en insuficiencia renal crónica

Contraindicaciones:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peritonitis después de perforación abdominal, embarazo avanzado, cirugía abdominal reciente, hipocalemia, hernias, enfermedad pulmonar, masas intraabdominales. Uso ambulatorio con instrucciones médicas

Contraindicaciones:

Deficiencia de potasio (hipocalemia)

Ante la presencia de los siguientes cuadros clínicos, capd/dpca sólo debe usarse después de la evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio bajo criterio facultativo:

- peritonitis localizada, no asociada a diálisis peritoneal
- perforación de víscera intraabdominal
- gestación avanzada
- tumores intraabdominales
- heridas abdominales recientes
- hernias
- enfermedad pulmonar, especialmente neumonía
- caquexia
- elevación notable de los lípidos séricos (hiperlipidemia severa)
- cirugía múltiple previa con adherencias
- enfermedades intestinales inflamatorias
- sepsis abdominal por cirugía previa o enfermedad inflamatoria abdominal severa

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
- Inserto Versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068116
- Información para prescribir versión rev 12/2021 allegado mediante radicado No. 20221068116

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 19 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

CAPD/DPCA 19 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.
- Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)
- Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).
- Peritonitis
- Fístula abdominal interna o externa
- Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.
- Tumores intra-abdominales
- Íleo
- Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).
- Sepsis
- Hiperlipidemia extrema
- En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.
- Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.
- En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa. CAPD/DPCA 19 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio- riesgo en:

- Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)
- Hiperparatiroidismo: La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- Hipocalcemia: Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos: Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- Peso corporal, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.
- Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- Creatinina y urea séricas.
- Azúcar en sangre
- Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.
- Función renal residual, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CAPD/DPCA 19 contiene 22,73 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 136 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología

CAPD/DPCA 19 está indicado exclusivamente para uso intraperitoneal.

La forma de terapia, frecuencia de administración, y tiempo de duración serán especificados por el médico.

Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (CAPD)

Adultos:

Salvo prescripción distinta, los pacientes recibirán una perfusión de 2000 ml de solución por intercambio cuatro veces al día. Después de un tiempo de permanencia de entre 2 y 10 horas la solución será drenada.

Para cada paciente individual será necesario ajustar la dosis, el volumen y el número de intercambios.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Si aparece dolor por distensión al inicio del tratamiento de diálisis peritoneal, el volumen de solución por intercambio deberá reducirse temporalmente a 500-1500 ml.

En pacientes corpulentos y si se ha perdido la función renal residual será necesario un aumento del volumen de solución de diálisis. En estos pacientes, o en pacientes que toleran volúmenes mayores se puede administrar una dosis de solución por intercambio de 2500-3000 ml.

Población pediátrica:

En niños el volumen de solución por intercambio deberá prescribirse en función de su edad y de su área de superficie corporal (ASC).

Para la prescripción inicial, el volumen por intercambio debe ser 600 – 800 ml/m² ASC con 4 (a veces 3 o 5) intercambios al día. Se puede incrementar hasta 1000 – 1200 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

Diálisis Peritoneal Automatizada (APD)

Si se utiliza una máquina para diálisis peritoneal cíclica continua o intermitente (ciclador), se usan bolsas de mayor volumen (p. ej. 5000 ml) que aporten solución para más de un intercambio. El ciclador realiza los intercambios de solución de acuerdo a la prescripción médica almacenada en el ciclador.

Adultos:

Normalmente los pacientes pasan 8-10 horas en el ciclo de noche. Los volúmenes de permanencia oscilan desde 1500 hasta 3000 ml y el número de ciclos por lo general varía de 3 a 10 por la noche. La cantidad de líquido utilizada es normalmente entre 10 y 18 l, pero puede variar entre 6 y 30 l. La terapia con ciclador por la noche se suele combinar con 1 o 2 intercambios durante el día.

Población pediátrica:

El volumen por intercambio debe ser 800 – 1000 ml/m² ASC con 5-10 intercambios durante la noche. Se puede incrementar hasta 1400 ml/m² ASC dependiendo de la tolerancia, la edad y de la función renal residual.

No hay recomendaciones especiales para la posología en pacientes de edad avanzada.

La diálisis peritoneal es un tratamiento de larga duración que conlleva la administración repetida de soluciones individuales.

Nuevas contraindicaciones

Para esta solución de diálisis peritoneal específica:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CAPD/DPCA 19 no debe usarse en pacientes con acidosis láctica, hipopotasemia grave e hipocalcemia grave, hipovolemia e hipotensión arterial.

Debido al contenido de fructosa, este medicamento no es adecuado para pacientes con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa). Antes de la administración a niños o bebés deberá excluirse una intolerancia hereditaria no reconocida a la fructosa.

Para el tratamiento de diálisis peritoneal en general:

No debe iniciarse el tratamiento de diálisis peritoneal en caso de:

- **Cirugía o lesión abdominal reciente, historial de operaciones abdominales con adherencias fibrosas, quemaduras abdominales graves, perforación intestinal.**
- **Inflamación extensiva de la piel abdominal (dermatitis)**
- **Enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis).**
- **Peritonitis**
- **Fístula abdominal interna o externa**
- **Hernia umbilical, inguinal o abdominal de otro tipo.**
- **Tumores intra-abdominales**
- **Íleo**
- **Enfermedades pulmonares (especialmente neumonía).**
- **Sepsis**
- **Hiperlipidemia extrema**
- **En casos raros de uremia, que no pueden tratarse con diálisis peritoneal.**
- **Caquexia y pérdida importante de peso especialmente en los casos en que no está garantizado un aporte adecuado de proteínas.**
- **En pacientes que están física o mentalmente incapacitados para realizar la diálisis peritoneal tal como ha enseñado el médico.**

Si durante el tratamiento de diálisis peritoneal se desarrolla cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, el médico decidirá como proceder.

Nuevas precauciones o advertencias

La solución para diálisis peritoneal no debe usarse para perfusión intravenosa.

CAPD/DPCA 19 sólo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio- riesgo en:

- **Pérdidas de electrolitos debidas a vómitos y/o diarrea (en estos casos puede ser necesario un cambio temporal a una solución de diálisis peritoneal que contenga potasio)**

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- **Hiperparatiroidismo:** La terapia debería incluir la administración de captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D, para asegurar un aporte enteral apropiado de calcio.
- **Hipocalcemia:** Puede ser necesario usar una solución de diálisis peritoneal con una concentración más elevada de calcio tanto temporal como permanentemente, si no es posible un aporte enteral apropiado de calcio mediante captadores de fosfato conteniendo calcio y/o vitamina D.
- **Pacientes que reciben tratamiento con digitálicos:** Es obligatoria la monitorización regular de los niveles plasmáticos de potasio. Una hipopotasemia grave puede precisar el uso de una solución de diálisis peritoneal conteniendo potasio además de orientación dietética.

Las soluciones de diálisis peritoneal con una elevada concentración de glucosa (2,3% o 4,25%) deben usarse con precaución para proteger la membrana peritoneal, para prevenir la deshidratación y reducir la carga de glucosa.

Durante la diálisis peritoneal se producen pérdidas de proteínas, aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. Para evitar déficits debe asegurarse una dieta adecuada o un aporte complementario.

Las características de transporte de la membrana peritoneal pueden cambiar durante la diálisis peritoneal de larga duración, que se observa principalmente por una pérdida de ultrafiltración. En casos graves debe detenerse la diálisis peritoneal e iniciar hemodiálisis.

Se recomienda una monitorización regular de los siguientes parámetros:

- **Peso corporal**, para el reconocimiento inmediato de hiperhidratación y deshidratación.
- **Sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato séricos**, equilibrio ácido-base y proteínas sanguíneas.
- **Creatinina y urea séricas.**
- **Azúcar en sangre**
- **Hormona paratiroidea y otros indicadores del metabolismo óseo.**
- **Función renal residual**, para adaptar el tratamiento de diálisis peritoneal.

CAPD/DPCA 19 contiene 22,73 g de glucosa en 1000 ml de solución. Dependiendo de las instrucciones de dosificación y el tamaño del envase utilizado, se administra con cada bolsa hasta 136 g de glucosa (una bolsa de 6000 ml). Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe controlar la claridad y el volumen del efluente. La turbidez y/o el dolor abdominal son indicadores de peritonitis.

La esclerosis peritoneal encapsulante se considera una complicación conocida y rara derivada del tratamiento de diálisis peritoneal que ocasionalmente puede llegar a provocar la muerte.

Pacientes de edad avanzada

Antes de iniciar la diálisis peritoneal debe tenerse en cuenta la mayor incidencia de hernias en los pacientes de edad avanzada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión rev 12/2021 y la información para prescribir versión rev 12/2021 allegados mediante radicado No. 20221068116.

**3.1.9.15 TAGRISSO® 40 MG
TAGRISSO® 80 MG**

Expediente: 20135473 / 20118029
Radicado: 20211120279 / 20221070324
20211120280 / 20221068203
Fecha: 26/04/2022
Interesado: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 47,7 mg equivalentes a osimertinib 40mg
- Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 95,4 mg equivalentes a osimertinib 80mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

O el tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsclC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (egfr) o mutaciones por sustitución del exón 21 (l858r).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



O el tratamiento de primera línea de pacientes con nslc localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del egfr o mutaciones por sustitución del exón 21 (l858r).

O el tratamiento de pacientes adultos con nslc positivo para mutación del egfr t790m localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia egfr tki.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto.

No se debe usar hierba de san juan cuando se está tomando tagrisso®

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación egfr:

Cuando se considera el uso de tagrisso como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con nslc, el estado positivo de mutación egfr (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (l858r)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando adn de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar tagrisso® como un tratamiento para el nslc localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del egfr. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando dna de tejido tumoral o dna tumoral circulante (ctdna) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación egfr.

La determinación positiva del estatus de mutación egfr (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (l858r) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de t790m luego de progreso durante o después de tratamiento con egfr tki) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con tagrisso®. No obstante, si se usa una prueba de ctdna basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad pulmonar intersticial (epi):

Se reportó enfermedad pulmonar intersticial (epi) o reacciones adversas similares a epi (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron tagrisso® en los estudios de adaura, flaura y aura.

La incidencia de epi fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de epi o reacciones adversas similares a epi fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con tagrisso® e investigar prontamente la presencia de epi en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de epi (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de epi, se debe discontinuar tagrisso® en forma permanente.

Eritema multiforme y síndrome de stevens-johnson:

Los reportes de casos de eritema multiforme (em) y síndrome de stevens-johnson (ssj) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con tagrisso.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de em y ssj.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de em, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de tagrisso. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de ssj, tagrisso debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo qtc:

En lo posible, evite el uso de tagrisso® en pacientes con síndrome de qt largo congénito. Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ecgs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo qtc. Suspenda tagrisso® en pacientes que desarrollen un intervalo qtc mayor de 500 mseg en al menos 2 ecgs separados hasta que el intervalo qtc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo qtc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con tagrisso® a una dosis reducida según se describe en la tabla 1. Suspenda tagrisso® en forma permanente en pacientes que desarrollen

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



prolongación del intervalo qtc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca:

En los ensayos clínicos, la fracción de eyección ventricular izquierda (lvef) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con tagrisso® que tenían una evaluación de la lvef a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (adaura), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con tagrisso y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la fevi mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y tagrisso®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la lvef, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la lvef en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo lvef.

Queratitis:

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con tagrisso® en los estudios adaura, flaura y aura. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

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 Doc ID-003804726 Versión 6.0 allegado mediante alcance
- Información para prescribir Clave 1-2022 Doc ID-003804731 Versión 7 allegado mediante alcance

Nueva dosificación

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado (véase sección 4.4.) para detectar:

- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día.

Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar^b</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
<i>Cutáneo</i>	Síndrome de Stevens-Johnson	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático^b</i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.	TAGRISO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

^b Consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso para obtener más detalles.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente (véase la sección 5.2).

Población pediátrica y adolescentes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo (véase la sección 5.2).

Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa (véase la sección 5.2).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo (véase la sección 4.2).

Anemia aplásica:

Se han reportado informes infrecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®.

TAGRISSO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.
debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante,

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



FLAURA, primera línea y AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor) (véase la sección 5.1). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Término preferido MedDRA			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia aplásica	Infrecuente (0.07%)	0.07 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5%)	0 %
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Piel seca ⁱ	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Vasculitis Cutánea	Infrecuente (0,2%)	
	Síndrome de Stevens-Johnson ^m	Rara (0.02%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9%)	0%
--	----------------	----

- a. Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- b. Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- c. Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- d. Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- e. Incluye: ulceración bucal, estomatitis, ulceración bucal.
- f. Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.
- g. Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula, rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, foliculitis.
- h. Incluye: Trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- i. Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- j. Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- k. Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- l. Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0,20%).
- m. Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5057).
- n. Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms
- o. Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
<u>Grado NCI^b</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
<u>Epistaxis</u>	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
<u>Enfermedad pulmonar intersticial^d</u>	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
<u>Queratitis^e</u>	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
<u>Diarrea</u>	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Estomatitis^f</u>	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
<u>Rash (erupción cutánea)^g</u>	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
<u>Paroniquia^h</u>	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
<u>Piel secaⁱ</u>	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO</u> <u>(N=337)</u>		<u>Placebo</u> <u>(N=343)</u>	
<u>Grado NCI^a</u>	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>o mayor</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier</u> <u>Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
<u>Prurito^d</u>	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
<u>Alopecia</u>	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>
<u>Síndrome de entodisestesia palmoplantar</u>	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Urticaria</u>	<u>1.5</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0.3</u>
<u>Investigaciones</u>				
<u>Prolongación del intervalo QTc^k</u>	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Leucocitos disminuidos ¹	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Recuento plaquetario disminuido ¹	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Linfocitos disminuidos ¹	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ¹	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ¹	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Incluye: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.
- ^h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálгия, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- ^j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF> 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
Grado NCT ^b	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Urticaria</u>	2.2	0.7	0.4	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Prolongación del intervalo QTc ¹	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ¹	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ¹	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido ¹	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos ¹	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ¹	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, Queratitis, queratitis punteada. ,

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.

ⁱ Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicocalia, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia..

^j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 msec.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. ADRs en el estudio AURA³

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
Grado NCI	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	4.1	1.1	1.1	1.5
Estomatitis	1.9	0	1.5	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	3.4	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	2.3	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	2.2	0	1.5	0
Prurito ^j	1.3	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
Urticaria	2.5	0	1.5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^j	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Término MedRA preferido				
Leucocitos disminuidos ¹	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas ¹	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos ¹	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ¹	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO

y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de **TAGRISSO®**.

^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

^c Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^d Se reportó 1 evento grado 5 CTC/AE (fatal).

^e Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.y.

^f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

^g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.

^h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.

ⁱ Incluye: Trastorno del lecho ungual, inflamación del lecho ungual, sensibilidad del lecho ungual, decoloración de las uñas, trastorno ungual, distrofia ungual, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, paroniquia

^j Incluye: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Porlongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc (véase sección 4.4).

Poblaciones especiales

Ancianos

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado (véase sección 4.4.) para detectar:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.**
- **Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).**

Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día.

Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar^b</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 mseg, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cutáneo</i>	Síndrome de Stevens-Johnson	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático^b</i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después se suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

^b Consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso para obtener más detalles.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente (véase la sección 5.2).

Población pediátrica y adolescentes

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

No se han conducido estudios clínicos para evaluar específicamente el efecto del daño hepático en la farmacocinética del Osimertinib. Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo (véase la sección 5.2).

Daño renal

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa (véase la sección 5.2).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en -3.7%, y fueron fatales en 0.3% (n=5) de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA y AURA.

La incidencia de EPI fue de 10.94% en pacientes de etnia japonesa, 1.6% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.5% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe discontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido poco frecuentes y raramente informados, respectivamente, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM y SSJ.

Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse de inmediato.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito (véase sección 4.8). Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 3.2% (40/1233) de pacientes tratados con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.7% (n=10) de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo (véase la sección 4.2).

Anemia aplásica:

Se han reportado informes infrecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®.

**TAGRISSO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.
debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.**

Nuevas reacciones adversas Efectos indeseables

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO® en 1479 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA, primera línea y AURA3 – solo segunda línea) y 2 estudios de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor y un estudio Fase 1 AURA1, de primera línea o mayor) (véase la sección 5.1). La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%) y rash (erupción cutánea) (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 8.5% y 0.1%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.2% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.6%.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto de datos combinados de los 1479 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

MedDRA SOC	Término en el MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Término preferido MedDRA			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia aplásica	Infrecuente (0.07%)	0.07 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (5%)	0 %
	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuentes (3.7%) ^d	1.1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0.5%
Trastorno ocular	Queratitis ^f	Infrecuente (0.7%)	0.1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea (Rash) ^g	Muy frecuente (45%)	0.7%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (33%)	0.4%
	Piel seca ⁱ	Muy frecuente (32%)	0.1%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.1%

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	Alopecia	Frecuente (4.6%)	0%
	Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (1.7%)	0%
	Eritema Multiforme ^k	Infrecuente (0.3%)	0%
	Vasculitis Cutánea	Infrecuente (0,2%)	
	Síndrome de Stevens-Johnson ^m	Rara (0.02%)	
Investigaciones	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Infrecuente (0.8%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuente (65%)	1.2%
	Linfocitos Disminuidos ^o	Muy frecuente (62%)	6.1%
	Disminución del recuento plaquetario ^o	Muy frecuente (53%)	1.2%
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuente (33%)	3.2%

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Incremento de la creatinina en sangre ^o	Frecuente (9%)	0%
--	----------------	----

- p. Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- q. Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 4.0.
- r. Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- s. Se informaron 5 eventos grado 5 según el CTCAE (fatales).
- t. Incluye: ulceración bucal, estomatitis, ulceración bucal.
- u. Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.
- v. Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme erupción medicamentosa y erosión cutánea, pústula, rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papuloso, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular eritema, foliculitis.
- w. Incluye: Trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- x. Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- y. Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- z. Cinco de los 1479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).
- aa. Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1479 (0,20%).
- bb. Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5057).
- cc. Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



dd. Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURA

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO (N=337)</u>		<u>Placebo (N=343)</u>	
<u>Grado NCI^b</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 o mayor (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
<u>Epistaxis</u>	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>0.9</u>	<u>0</u>
<u>Enfermedad pulmonar intersticial^d</u>	<u>3.0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Trastornos oculares				
<u>Queratitis^e</u>	<u>0.6</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
Gastrointestinal disorders				
<u>Diarrea</u>	<u>46.3</u>	<u>2.4</u>	<u>19.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Estomatitis^f</u>	<u>28.2</u>	<u>1.8</u>	<u>6.4</u>	<u>0</u>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
<u>Rash (erupción cutánea)^g</u>	<u>39.2</u>	<u>0.3</u>	<u>19.0</u>	<u>0</u>
<u>Paroniquia^h</u>	<u>36.5</u>	<u>0.9</u>	<u>3.8</u>	<u>0</u>
<u>Piel secaⁱ</u>	<u>29.4</u>	<u>0.3</u>	<u>7.3</u>	<u>0</u>

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

<u>MedDRA SOC</u>	<u>TAGRISSO</u> <u>(N=337)</u>		<u>Placebo</u> <u>(N=343)</u>	
<u>Grado NCI^a</u>	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>o mayor</u>	<u>Grado NCI</u>	<u>Cualquier</u> <u>Grado (%)^c</u>
Término preferido del MedDRA				
<u>Prurito^d</u>	<u>19.3</u>	<u>0</u>	<u>8.7</u>	<u>0</u>
<u>Alopecia</u>	<u>5.6</u>	<u>0</u>	<u>2.0</u>	<u>0</u>
<u>Síndrome de entropodisestesia palmoplantar</u>	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Urticaria</u>	<u>1.5</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0.3</u>
<u>Investigaciones</u>				
<u>Prolongación del intervalo QTc^k</u>	<u>0.6</u>		<u>0</u>	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Leucocitos disminuidos ¹	<u>54.0</u>	<u>0</u>	<u>25.4</u>	<u>0</u>
Recuento plaquetario disminuido ¹	<u>47.2</u>	<u>0</u>	<u>6.6</u>	<u>0.3</u>
Linfocitos disminuidos ¹	<u>43.8</u>	<u>2.2</u>	<u>14.4</u>	<u>0.9</u>
Neutrófilos disminuidos ¹	<u>25.6</u>	<u>0.3</u>	<u>10.2</u>	<u>0.3</u>
Aumento de la creatinina en sangre ¹	<u>9.8</u>	<u>0</u>	<u>4.5</u>	<u>0.3</u>

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22,5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18,7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

- ^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.
- ^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0
- ^c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes
- ^d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^e Incluye: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- ^f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.
- ^g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.
- ^h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálгия, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.
- ⁱ Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.
- ^j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ^k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF> 500 mseg.
- ^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURA^a

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
Grado NCT ^b	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Enfermedad pulmonar intersticial ^c	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos oculares^d				
Queratitis ^d	0.4	0	1.4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^e	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
<u>Urticaria</u>	2.2	0.7	0.4	0
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar^o</u>	1.4	0	2.5	0
Investigaciones				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Prolongación del intervalo QTc ¹	1.1		0.7	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ¹	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ¹	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido ¹	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos ¹	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ¹	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

^a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO como su tratamiento asignado aleatoriamente.

^b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

^c Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, Queratitis, queratitis punteada. ,

^e Se reportó 1 evento grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

^f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

^g Casos reportados dentro de los términos agrupados para EAs de rash: rash, rash generalizado, rash eritematoso, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pustuloso, rash pruriginoso, rash vesicular, rash folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión cutánea, pústula.

^h Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.

ⁱ Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicocalia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia..

^j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 msec.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. ADRs en el estudio AURA³

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) Frecuencia global (N=136)	
Grado NCI	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{c,d}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos oculares				
Queratitis ^e	1.1	0	0.7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	4.1	1.1	1.1	1.5
Estomatitis	1.9	0	1.5	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Rash (erupción cutánea) ^f	3.4	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	2.3	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	2.2	0	1.5	0
Prurito ^j	1.3	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
Urticaria	2.5	0	1.5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0.7	0
Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^j	1.4		0	
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Término MedRA preferido				
Leucocitos disminuidos ¹	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas ¹	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos ¹	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ¹	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4,2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

^a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de TAGRISSO®.

^b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

^c Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^d Se reportó 1 evento grado 5 CTC/AE (fatal).

^e Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis punteada.y.

^f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

^g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.

^h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.

ⁱ Incluye: Trastorno del lecho ungual, inflamación del lecho ungual, sensibilidad del lecho ungual, decoloración de las uñas, trastorno ungual, distrofia ungual, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, paroniquia

^j Incluye: Prurito, Prurito generalizado, Prurito palpebral.

^k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.

^l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con TAGRISSO®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc

De los 1.479 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que 0.8% de los pacientes (n=12) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 3.1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc (véase sección 4.4).

Poblaciones especiales

Ancianos

En ADAURA, FLAURA y AURA (N=1479), el 43 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 12% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14.3 % versus 8.4%). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (10.7% versus 7.6%). No se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc ID-003804726 Versión 6.0 y la información para prescribir Clave 1-2022 Doc ID-003804731 Versión 7 allegados mediante alcance.

3.1.9.16 KISQALI 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20115059
Radicado: 20221075864 / 20221086944
Fecha: 16/05/2022
Interesado: NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de succinato de ribociclib equivalente a ribociclib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, cdk), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2) como:

Terapia endocrina inicial:

- " en mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
- " en mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasas

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (lhrh, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- " en mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas cdk a la fecha no han demostrado incremento en la supervivencia global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Contraindicaciones:

Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase iii, monaleesa-2 (a2301), monaleesa-7 (e2301-nsai) y monaleesa-3 (f2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase iii.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase iii, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado <3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado <3) fue de 12 días en el grupo que recibió kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a kisqali en los estudios clínicos de fase iii. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Antes de iniciar el tratamiento con kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con kisqali, según se describe en la tabla 2.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (cifra absoluta de neutrófilos -can- $<1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $>38,3^\circ\text{C}$ o fiebre superior a 38°C durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase iii se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la alt (9,7% frente al 1,5%) y de la ast (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la alt (1,9% frente al 0,1%) y de la ast (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase iii, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la alt o la ast de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la alt y la ast no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la alt o la ast de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado >2) fue de 22 días en el grupo tratado con kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio a2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio f2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con kisqali) se registraron elevaciones de la ast o la alt $>3 \times \text{lsn}$ acompañadas de un aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{lsn}$, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio e2301.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Deben realizarse pfh antes de iniciar el tratamiento con kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con kisqali, según se describe en la tabla 3. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la ast o la alt de grado >3 al inicio.

Prolongación del intervalo qt

En los ensayos clínicos de fase iii realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ecg reveló que 14 pacientes (1,3%) tenían un intervalo qtcf > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo qtcf con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio e2301 (monaleesa-7), el aumento medio del intervalo qtcf observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromataasa no esteroideo (iane) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo qtcf que puede contribuir a los valores de qtcf que se observaron en el grupo del kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe "electrofisiología cardíaca" del apartado farmacología clínica). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el iane. Tal aumento de >60 ms con respecto al qtcf de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un iane.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar kisqali si la paciente tiene un intervalo qtcf inferior a 450 ms. Se repetirá el ecg en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con kisqali.

No deben recibir kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo qtc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del qt largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de kisqali en combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo qtc o con inhibidores potentes de la cyp3a, pues ello puede conducir

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo qtcf. Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio monaleesa-7 (e2301), no se recomienda el uso de ksqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo qt observada durante el tratamiento con ksqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con ksqali, según se describe en la tabla 4.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, ksqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ksqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (net) durante el tratamiento con ksqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. Ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), ksqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (epi)/neumonitis

Se han descrito casos de epi/neumonitis con inhibidores de la cdk4/6, como ksqali. En los 3 estudios clínicos de fase iii (monaleesa-2 [a2301], monaleesa-7 [e2301-iane] y monaleesa-3 [f2301]) se notificó epi (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con ksqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis tanto en el grupo de ksqali como en el del placebo (cualquier grado, 0,4%, sin eventos de grado 3/4 en ninguno de los grupos de tratamiento).

Según la severidad de la epi/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de ksqali, según se describe en la tabla 5

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de epi/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten epi/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten epi/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con ksqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de epi/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con ksqali."

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. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión NPI Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221075864
- Información para prescribir versión NPI Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221075864
- Declaración sucinta versión v 2.4 (NSS) Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022 allegado mediante radicado No. 20221075864

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. <i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		dosis inmediatamente inferior. Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.		
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son $>3 \times \text{LSN}$ y la bilirrubina total es $>2 \times \text{LSN}$, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥ 2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia. <i>*Inicio = antes de administrar el tratamiento.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 4 **Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT**

ECG con QTcF >480 ms	1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Acta No. 16 de 2022 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

**Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.*

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

**Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.*

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromataasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,0% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (CAN $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3^\circ\text{C}$ o fiebre $> 38^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o neutropenia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $> 3 \times \text{LSN}$ y de la bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301).

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado > 3 al inicio.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento de la toxicidad hepatobiliar.

- Para las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ no es preciso ajustar la dosis de Kisqali si presentan una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $>\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$).
- En las pacientes con una elevación inicial de grado <2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $<\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$), si aparece una elevación de grado 2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores sean de grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- En las pacientes con grado 2 al inicio (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), si se mantiene el grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 3 (elevación de la ALT o la AST comprendida entre >5 y $20 \times \text{LSN}$) se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 4 (elevación de la ALT o la AST $>20 \times \text{LSN}$) se retirará el tratamiento con Kisqali.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT acompañadas de aumento de la bilirrubina total sin colestasis:

- Con independencia del grado inicial, en todas las pacientes en las que se observe un aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ acompañado de una elevación de la ALT o la AST $>3 \times \text{LSN}$ se retirará el tratamiento con Kisqali.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF ≥ 481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el intervalo vuelva a ser <481 ms y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >500 ms, además de repetirse el ECG:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF superior a 500 ms o el intervalo QTcF se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con KISQALI en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con KISQALI asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con KISQALI que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	258 (24,2)	152 (18,6)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepato biliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente
Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Eritema	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitíligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente
¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ³ Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. ⁵ Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.					

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamyl-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente

¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para 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 y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. <i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		dosis inmediatamente inferior. Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.		
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son $>3 \times \text{LSN}$ y la bilirrubina total es $>2 \times \text{LSN}$, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥ 2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia. <i>*Inicio = antes de administrar el tratamiento.</i> <i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

Tabla 4 **Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT**

ECG con QTcF >480 ms	1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥ 481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Acta No. 16 de 2022 SEM
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

**Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.*

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

**Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.*

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LHRH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).
Poblaciones especiales**

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,0% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (CAN $<1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $>38,3^\circ\text{C}$ o fiebre $>38^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $>3 \times \text{LSN}$ y de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento de la toxicidad hepatobiliar.

- Para las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ no es preciso ajustar la dosis de Kisqali si presentan una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $>\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$).
- En las pacientes con una elevación inicial de grado <2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $<\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$), si aparece una elevación de grado 2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores sean de grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- En las pacientes con grado 2 al inicio (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), si se mantiene el grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 3 (elevación de la ALT o la AST comprendida entre >5 y $20 \times \text{LSN}$) se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 4 (elevación de la ALT o la AST $>20 \times \text{LSN}$) se retirará el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT acompañadas de aumento de la bilirrubina total sin colestasis:

- Con independencia del grado inicial, en todas las pacientes en las que se observe un aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ acompañado de una elevación de la ALT o la AST $>3 \times \text{LSN}$ se retirará el tratamiento con Kisqali.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF ≥ 481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el intervalo vuelva a ser <481 ms y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >500 ms, además de repetirse el ECG:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior (véanse los apartados

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF superior a 500 ms o el intervalo QTcF se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasas y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	258 (24,2)	152 (18,6)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepato biliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente
Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Eritema	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitíligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente
¹ Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%). ² Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ³ Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa. ⁵ Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.					

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamil-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente

¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión NPI Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022, la información para prescribir versión NPI Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022 y la declaración sucinta versión v 2.4 (NSS) Ref 2021-PSB/GLC-1257-s del 10 de enero de 2022 allegados mediante radicado No. 20221075864.

3.1.9.17 SEROQUEL® 25 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente: 224719
Radicado: 20211175018 / 20221075401 / 20221086863
Fecha: 16/05/2022
Interesado: ASTRAZENECA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene fumarato quetiapina (28,78mg) equivalente a quetiapina 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de:

Esquizofrenia

Trastorno bipolar incluyendo:

- episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

Precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con tdm, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con tdm la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con seroquel. Estos pacientes deben tener un rgb y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (ran) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol ldl y total, y reducciones en el hdl en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (tev)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (tev) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del qt

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos qt absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del qt a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del qt.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo qt y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del qt, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de qt largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas cutáneas graves (racs), incluido el síndrome de stevens-johnson (sjs), la necrólisis epidérmica tóxica (net), pustulosis exantemática generalizada aguda (pega), eritema multiforme (em) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las racs suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

Seroquel® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los adrs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002723 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEM numeral 3.1.9.8 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto profesional versión 1-2022 Doc ID-000475078 V. 8.0 allegado mediante radicado No. 20221086863
- Información para prescribir versión Clave 1-2022 (Doc ID-000475078 V. 8.0) allegado mediante radicado No. 20221086863

Nueva dosificación

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 18 años de edad. (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento.

Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina 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 sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglucemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas reacciones adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

Tabla 1. Reacciones adversas

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a,l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a,k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a,l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a,r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a,e,q} Somnolencia ^{b,q} Síntomas extrapiramidales ^{a,p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a,x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a,e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vomito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos, ^g Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, g}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^v
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, i}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, e, g} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis con o sin ictericia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m
		Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- B. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- C. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es > 5 mIU/L en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

aa. Véase sección Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a Aumentos de la presión arterial ^b
	Trastornos gastrointestinales	Vómito
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo-controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas de interacciones

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 19 de 2021, numeral 3.1.9.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Nueva dosificación

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

SEROQUEL® debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos.

La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis de SEROQUEL® puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de SEROQUEL® se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse las secciones “4.8 Reacciones adversas” y “5.1 Eficacia clínica”).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SEROQUEL® en niños menores de 18 años de edad. (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial).

Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina 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 sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión.

Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar la diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como la hiperglucemia o la hiperglucemia.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL en los estudios clínicos sobre la quetiapina. Los cambios en los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con quetiapina. Quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno

El tratamiento antipsicótico, incluso con quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT

En los estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT.

Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT y con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoina puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Pacientes de edad avanzada con demencia senil

SEROQUEL® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; Rango: 56-99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de Seroquel contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas reacciones adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue (Tabla 1) presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995).

Tabla 1. Reacciones adversas

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síntomas de abstinencia (retiro del tratamiento) ^{a, l}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a, k} Elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{a, l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a, r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a, e, q} Somnolencia ^{a, q} Síntomas extrapiramidales ^{a, p}
Frecuentes (≥ 1% y < 10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a, e} Palpitaciones ^t
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vomito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Astenia leve Edema periférico Irritabilidad Pirexia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos, ^g Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glucemia a un grado correspondiente a hiperglucemia ^{a, h} Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T ₄ total ^u Reducciones en la T ₄ libre ^u Reducciones en la T ₃ total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y la nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^t
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, e, g}
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (≥ 0.1% y < 1%)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^v
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, i}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T ₃ libre ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, e, g} Estado de confusión
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
	Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Síndrome maligno por neurolepticos ^a Hipotermia
Raras (≥ 0.01% y < 0.1%)	Trastornos hepato biliares	Hepatitis con o sin ictericia

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa ^m Agranulocitosis ^z
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (< 0.01%)	Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Rabdomiolisis
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ^{aa}
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM) Vasculitis cutánea

- a. Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.
- B. Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.
- C. Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- d. En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.
- e. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa 1, quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
- f. Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.
- g. Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

h. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

i. El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

j. En los estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, la incidencia agregada de síntomas de abstinencia tras el cese abrupto del tratamiento fue del 12.1% con la quetiapina y del 6.7% con el placebo. La incidencia agregada de reacciones adversas individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ninguno de los grupos y las reacciones se resolvieron generalmente 1 semana después del retiro del tratamiento.

k. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

l. Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.

m. Basado en las reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolépticos que se notificaron durante los estudios clínicos.

n. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

o. Concentraciones de prolactina (pacientes ≥ 18 años): > 20 $\mu g/L$ en los varones y > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

p. Véase el texto a continuación.

q. Puede provocar caídas.

r. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

s. Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

t. Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

u. Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es $> 5 \text{ mIU/L}$ en cualquier momento.

v. Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

w. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

x. Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

y. Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

z. Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

aa. Véase sección Embarazo y lactancia.

Síntomas extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y tratamiento combinado) en pacientes adultos incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y SEROQUEL XR®.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con quetiapina frente al 3.8% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ninguno de los grupos. En los

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



estudios a largo plazo en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales que surgieron durante el tratamiento fue similar entre quetiapina y el placebo.

Concentraciones de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3 libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy (≥ 10%)	frecuentes	Trastornos del metabolismo y de la nutrición
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
	Trastornos gastrointestinales	Aumentos de la presión arterial ^b Vómito
Comunes (≥1% - <10 %)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar t desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo-controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas de interacciones

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos Imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

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

3.1.9.18 COMBANTRIN 250 MG TABLETAS

Expediente: 52703
Radicado: 20221088198
Fecha: 17/05/2022
Interesado: PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene pamoato de pirantel (equivalente a 250 mg de pirantel base)
734,87mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

El pamoato de pirantel está específicamente indicado en el tratamiento de infecciones causadas por cualquiera de los siguientes parásitos gastrointestinales cuando estén presentes ya sea solos o a manera de una infección mixta.

1. Enterobius vermicularis (oxiuro).
2. Ascaris lumbricoides (ascáride).

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3. *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma).
4. *Necator americanus* (uncinaria).
5. *Trichostrongylus colubriformis* y *t. Orientalis*.

El pamoato de pirantel deberá usarse en el tratamiento de la infección con uno o más de tales parásitos tanto en adultos como en niños. Es bien tolerado y no tiñe la mucosa bucal luego de la ingestión, ni mancha la ropa por contaminación fecal. La presencia de una infección causada por cualquiera de los cinco parásitos en un miembro de una familia o de un grupo de personas que vivan en estrecha proximidad, puede indicar la infección no identificada en los otros miembros. En tales circunstancias, la administración de pamoato de pirantel a todos los miembros de la familia o del grupo estará recomendada. (la rigurosa limpieza de las habitaciones de la vivienda y de la ropa a fin de destruir los huevos helmínticos, ayudará a prevenir la reinfección).

Contraindicaciones:

El pamoato de pirantel está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes y durante el embarazo.

Advertencias y precauciones especiales para su uso: el pamoato de pirantel deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática preexistente, en la medida en que han ocurrido elevaciones transitorias menores en los niveles de sgot en un pequeño porcentaje de pacientes.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Uso durante el embarazo: si bien los estudios de reproducción realizados en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico, el pamoato de pirantel no se ha estudiado en pacientes embarazadas. En consecuencia, el pamoato de pirantel deberá suministrarse a mujeres en embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para la paciente o el feto.

Uso en madres lactantes: se desconoce si el pamoato de pirantel se excreta en la leche materna; y en caso de que el uso de este medicamento se considere esencial, deberá interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria: no se ha estudiado el efecto del pamoato de pirantel sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria pesada. No existe evidencia alguna que sugiera que el pamoato de pirantel pueda afectar la ejecución de tales actividades.

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

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Información para prescribir basada en CDSv22Mar2019_v2 allegado mediante radicado No. 20221088198

Nueva dosificación

La dosis recomendada de pamoato de pirantel en el tratamiento de infecciones por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis* es de 10 mg de base por kilogramo de peso corporal del paciente (dosis máxima, 1 g), administrados por vía oral una sola dosis. A continuación, se presenta un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/2-1
22 a 41 kg	1-2
41 a 75 kg	2-3
Adultos > 75 kg	4

*No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad

En aquellos casos de infecciones más severas por *Necator americanus*, la dosificación recomendada es 20 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados a manera de una dosis única diaria durante dos días seguidos, o 10 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una dosis única diaria durante tres días consecutivos.

Las infecciones causadas por solo *Ascaris lumbricoides* pueden tratarse exitosamente con una dosis de 5 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una sola dosis. Se presenta a continuación un esquema de dosificación simplificado para el tratamiento de la ascariasis con base en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/4-1/2
22 a 41 kg	1/2-1
41 a 75 kg	1-1 1/2
Adultos > 75 kg	2

*No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En campañas de tratamiento masivo orientadas al control en las comunidades de la infestación por *Ascaris lumbricoides* solo, puede usarse una dosis única de 2.5 mg (base) por kilogramo de peso corporal. El siguiente es un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal:

Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/8-1/4
22 a 41 kg	1/4-1/2
41 a 75 kg	1/2-3/4
Adultos > 75 kg	1

*No se recomienda el uso en infantes menores de 6 meses de edad

Uso en Niños

Puesto que no se ha establecido aún la seguridad en infantes menores de 6 meses, no se recomienda el uso del medicamento en este grupo de pacientes.

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**

Nueva dosificación

La dosis recomendada de pamoato de pirantel en el tratamiento de infecciones por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis* es de 10 mg de base por kilogramo de peso corporal del paciente (dosis máxima, 1 g), administrados por vía oral una sola dosis. A continuación, se presenta un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal de los pacientes:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/2-1
22 a 41 kg	1-2
41 a 75 kg	2-3
Adultos > 75 kg	4

***No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad**

En aquellos casos de infecciones más severas por *Necator americanus*, la dosificación recomendada es 20 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados a manera de una dosis única diaria durante dos días seguidos, o 10 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una dosis única diaria durante tres días consecutivos.

Las infecciones causadas por solo *Ascaris lumbricoides* pueden tratarse exitosamente con una dosis de 5 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una sola dosis. Se presenta a continuación un esquema de dosificación simplificado para el tratamiento de la ascariasis con base en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/4-1/2
22 a 41 kg	1/2-1
41 a 75 kg	1-1 1/2
Adultos > 75 kg	2

***No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad**

En campañas de tratamiento masivo orientadas al control en las comunidades de la infestación por *Ascaris lumbricoides* solo, puede usarse una dosis única de 2.5 mg (base) por kilogramo de peso corporal. El siguiente es un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Peso	Tabletas de 250 mg
Menos de 12 kg*	-
12 a 22 kg	1/8-1/4
22 a 41 kg	1/4-1/2
41 a 75 kg	1/2-3/4
Adultos > 75 kg	1

***No se recomienda el uso en infantes menores de 6 meses de edad**

Uso en Niños

Puesto que no se ha establecido aún la seguridad en infantes menores de 6 meses, no se recomienda el uso del medicamento en este grupo de pacientes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir Información para prescribir basada en CDSv22Mar2019_v2 allegado mediante radicado No. 20221088198.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CLISTIN (CLORFENIRAMINA 4MG TABLETAS)

Expediente : 20167738
Radicado : 20191152697
Fecha : 15/04/2021
Interesado : Grupo de Registro Sanitario de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta contiene 4 mg de Clorfeniramina Maleato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información Farmacológica allegada en el radicado 20191152697 (Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones) del producto CLISTIN (CLORFENIRAMINA 4MG TABLETAS), por cuanto no se encuentra conceptuado en Actas de Comisión Revisora.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Clorfeniramina Maleato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene 4 mg de Clorfeniramina Maleato

Cada mL contiene 0,4 mg de clorfeniramina maleato

Cada mL contiene 0,5 mg de clorfeniramina maleato

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

Jarabe

INDICACIONES:

Antihistamínico indicado en el tratamiento sintomático de rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica, reacciones alérgicas a medicamentos o alimentos, picaduras de insectos, dermatitis atópica, dermatitis por contacto. Conjuntamente con otras medidas, en el manejo de las reacciones alérgicas graves.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan discontinuado menos de 15 días antes de iniciar tratamiento con clorfeniramina. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloro duodenal y obstrucción del cuello vesical a causa del efecto atropínico. No administrar en prematuros y recién nacidos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La clorfeniramina potencia significativamente los efectos depresores del SNC, del alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos. Este medicamento contiene 4% P/V del Alcohol etílico o Etanol. No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Debido a que la clorfeniramina produce somnolencia, se debe advertir al paciente sobre el peligro de operar máquinas o herramientas peligrosas o conducir vehículos. Debe pesquisarse sobre la existencia de enfermedades preexistentes como las mencionadas en contraindicaciones. Se advierte al paciente que el uso concomitante de clorfeniramina con alcohol, benzodiazepinas y barbitúricos potenciarán los

Acta No. 16 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



efectos sedantes de ambos compuestos. La clorfeniramina puede inhibir el metabolismo de la difenhidantoina, lo que puede ocasionar un cuadro de intoxicación por la misma si se usan concomitantemente.

Hay tolerancia moderada con el uso continuo tanto para algunos de los efectos adversos (somnolencia), como para sus efectos terapéuticos, por lo que en tratamientos largos puede ser necesario cambiar de antihistamínico.

El uso prolongado de antihistamínicos de primera generación puede aumentar la incidencia de caries, enfermedad periodontal o candidiasis por la disminución de la saliva.

Lactancia y embarazo: Debido a la falta de estudios que establezcan la seguridad y eficacia de la clorfeniramina en mujeres embarazadas y que amamantan, no se recomienda su uso en estos grupos. Las concentraciones de clorfeniramina en la leche materna son significativas, lo que puede producir efectos adversos en el lactante. La clorfeniramina utilizada durante el último trimestre puede producir efectos en el neonato.

Ancianos y niños: Son más propensos a desarrollar síndrome confusional y otros efectos anticolinérgicos centrales.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Tabletas:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido de 4 mg cada 4 o 6 horas.

Dosis máxima recomendada: 24 mg por día.

Jarabe:

Empleo en niños según la edad:

- 6 a 12 años: 2 mg cada 4 o 6 horas. No superar los 12 mg por día.

No se recomienda su uso en menores de 6 años.

INTERACCIONES:

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los antihistamínicos sedantes pueden potenciar los efectos sedantes de los depresores del SNC incluyendo alcohol, barbitúricos, hipnóticos, analgésicos opioides, sedantes ansiolíticos y antipsicóticos.

Los antihistamínicos sedantes tienen un efecto aditivo antimuscarínico con otros antimuscarínicos, tales como atropina y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de la MAO).

Se ha sugerido que algunos antihistamínicos sedantes pueden enmascarar los signos de advertencia de los daños causados por fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos.

REACCIONES ADVERSAS:

El más frecuente es la sedación, que varía desde leve somnolencia hasta sueño profundo. Ocasionalmente puede llegar a producir dificultad en la concentración, visión borrosa, disturbios gastrointestinales tales como anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales, hepatitis, retención urinaria, dolor de cabeza, sequedad de boca, palpitaciones, taquicardia, arritmias, hipotensión, pecho cerrado, anemia hemolítica, discrasias sanguíneas, fotosensibilidad, incoordinación. En pacientes con edad avanzada es más probable que aparezca algún tipo de manifestación.

Otros efectos pueden ser lasitud, y debilidad muscular, tinitus, depresión, nerviosismo irritabilidad, excitación e insomnio. Efectos anticolinérgicos como estreñimiento.

Los niños tienen mayor susceptibilidad a presentar estimulación y excitación y las intoxicaciones por sobredosis con antihistamínicos de primera generación, pueden producirles ataxia, mareo, somnolencia y signos anticolinérgicos como midriasis, enrojecimiento, hiperpirexia. Pueden presentarse también signos más graves de estimulación paradójica del sistema nervioso como alucinaciones, psicosis tóxica, delirium tremens y convulsiones que pueden ser resistentes a la terapia.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 3.0.0.0.N10

Adicionalmente, se requiere ajustar la información farmacológica del radicado No. 20191152697 al presente concepto.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 GIRALMET 5000

Expediente : 20124435
Radicado : 2017033439 / 20191058879
Fecha : 29/03/2019
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 12 de 2017, numeral 3.1.4.1, respecto a composición del producto, quedando de la siguiente forma: cada capsula blanda contiene 5000 U.I Vitamina D3., 80mg de magnesio.

Lo anterior, por las razones expuestas en la solicitud de corrección radicado No. 20191058879 y como lo indicó en algunos apartes de la solicitud inicial.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la equivalencia de unidades internacionales para vitamina D3 reportada en la literatura es: 1 UI igual a 0.025 mcg; 5000 UI igual a 0.125 mg. La Sala solicita al interesado que aclare la composición de la materia prima utilizada para la elaboración de su producto sobre la cual informa que contiene un millón UI de vitamina D3 en 1000 mg; es decir una unidad internacional equivaldría 0.001 mg lo cual no corresponde con lo reportado en la literatura. Debe aclarar si la materia prima que utiliza como fuente de vitamina D3 contiene algún tipo de excipiente y que tipo de excipiente es.

Para la Sala no es claro que existan dos factores de conversión de Unidades internacionales a miligramos diferentes para una misma sustancia, en este caso para la vitamina D3.

La Sala recomienda aclarar la norma 8.2.6.0.N20 en el sentido de homologar la conversión de unidades internacionales a miligramos, de manera que se cambia:

Vitamina D3 (Colecalciferol) + Magnesio, cápsula blanda, 0.125 mg + 80 mg.

Por

Vitamina D3 (Colecalciferol) + Magnesio, cápsula blanda, 5000 UI (0.125 mg) + 80 mg.

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3.2 LISTADO BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Radicado: 20221502015/ 20221502090/ 20221157078/ 20221170826/ 20223004099/
20223004097/ 20222017699
Fecha: 08/02/2022
Interesado: LINA MARÍA ROMERO ARIZA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se le informe sobre:

6. ¿Cuál es el procedimiento que sigue la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para conceptuar sobre la actualización del listado de medicamentos que deben presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia?

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.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 DOLOFEN EXTRA FUERTE

Expediente : 20213007
Radicado : 20211205921
Fecha : 08/10/2021
Interesado : PROCAPS S.A / GRUPO DE APOYO A LA SALA ESPECIALIZADA DE
MEDICAMENTOS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición: (según Acta 02 de 2022 numeral 3.1.5.5)
Cada cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel contiene 400 mg de Ibuprofeno y 2 tabletas recubiertas con acetaminofén 125 mg + cafeína 32.5 mg cada una en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: (según Acta 02 de 2022 numeral 3.1.5.5)
Cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel

Solicitud: El grupo de apoyo a la sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta 02 de 2022 numeral 3.1.5.5 de la SEM frente a la forma farmacéutica

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



y la composición del producto para el expediente 20213007, por cuanto no corresponde el producto final al concepto del acta citada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el Acta 02 de 2022 numeral 3.1.5.5 en el sentido de que la composición del producto es:

Composición: Cada capsula blanda que contiene 400 mg de ibuprofeno + 250 mg de acetaminofén + 65 mg de cafeína anhidra.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda (contiene una solución de ibuprofeno y dos tabletas recubiertas con acetaminofén + cafeína anhidra).

La Sala recomienda aclarar la norma 19.4.0.0.N40 en el sentido de cambiar

Ibuprofeno + acetaminofén + cafeína / cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel y 2 tabletas recubiertas en el interior de la cápsula / 400 mg + 250 mg + 65 mg.

Por

Ibuprofeno + acetaminofén + cafeína / Cápsula blanda (contiene una solución de ibuprofeno y dos tabletas recubiertas con acetaminofén + cafeína anhidra) / 400 mg + 250 mg + 65 mg.

Siendo las 16:00 del día 09 de diciembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON**
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 16 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA