

Contenido	
ACTA No. 14 DE 2024	2
ORDEN DEL DÍA	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	3
3.1.3 Producto Nuevo	3
3.1.3.1 ZULVACT® 1 G POLVO PARA INYECCIÓN	3
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación	4
3.1.4.1 PRAVASTAR® CÁPSULAS	4
3.1.4.2 SIDAPVIA®	19
3.1.4.3 PASEDOL PLUS®	37
3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración	38
3.1.6.1 CEFALEXINA 500 MG / 5ML POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	38
3.1.6.2 PASCORBIN®	43
3.1.6.3 BILAXTEN®	44
3.1.6.4 TALZENNA 0,1 MG CÁPSULAS	54
3.1.9 Modificación de dosificación y posología	58
3.1.9.1 CAVERJECT 20 MCG	58
3.1.9.2 ENALAPRIL 5MG	65
3.1.13 Unificaciones	75
3.1.13.1 HIDROXIDO DE ALUMINIO + HIDROXIDO DE MAGNESIO + CARBONATO DE CALCIO + SIMETICONA	75
3.1.13.2 POLIETILENGLICOL + BICARBONATO DE SODIO + CLORURO DE SODIO + CLORURO DE POTASIO	80
3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	85
3.3.1 AFRIN ULTRA®	85
3.3.2 COMPLEBREZ 6MCG/100 MCG INHALACION PRESURIZADA	86
3.3.3 JARDIANCE DUO® 12.5 mg / 850 mg	87
3.3.4 BOLTALKEY 10 MG / 2 ML SOLUCION INYECTABLE	88
3.3.5 DACEPTON® 100 MG / 20 ML SOLUCION INYECTABLE	88
3.4 ACLARACIONES	89
3.4.1 LEVOCETIRIZINA DICLOHIDRATO	89

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 14 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 07, 08 Y 12 DE NOVIEMBRE DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 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 inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 ZULVACT® 1 G POLVO PARA INYECCIÓN

Expediente : 20269142
Radicado : 20231327280
Fecha : 29/11/2023
Interesado : VESALIUS PHARMA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 1,08 g de sulbactam sódico equivalente a 1,00 g de sulbactam anhidro

Forma farmacéutica: Polvo para inyección

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones, donde las pruebas de sensibilidad sugieren que son causadas por bacterias susceptibles.

Tratamiento de algunas infecciones graves causadas por *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos (MDR) y por ESBL, incluidas las de las vías respiratorias bajas, bacteriemia / sepsis, meningitis, heridas quirúrgicas y las vías urinarias, cuando los agentes antibacterianos sistémicos de uso más común pueden estar contraindicados o pueden ser ineficaces debido a la resistencia bacteriana.

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 producto nuevo con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231327280

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231327280 se solicita evaluación farmacológica para sulbactam sódico equivalente a 1,00 g de sulbactam anhidro (Zulvact®) en las indicaciones: “Indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones, donde las pruebas de sensibilidad sugieren que son causadas por bacterias susceptibles; y Tratamiento de algunas infecciones graves causadas por *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos (MDR) y por ESBL, incluidas las de las vías respiratorias bajas, bacteriemia / sepsis, meningitis, heridas quirúrgicas y las vías urinarias, cuando los agentes antibacterianos sistémicos de uso más común pueden estar contraindicados o pueden ser ineficaces debido a la resistencia bacteriana”.

Como soporte de eficacia presenta revisión sistemática publicada por Chen 2017, que incluyó 12 estudios observacionales, los autores concluyen que las asociaciones que

incluyen sulbactam no son superiores a tratamientos alternativos en infecciones por el complejo *Acinetobacter baumannii* para cura clínica, microbiológica y mortalidad hospitalaria. Refiere y adjunta publicaciones sobre el uso en asociación con algunos antibióticos betalactámicos, pero no estudios con sulbactam como componente único, afirma que: *“...demostramos la necesidad imperativa de tener disponible comercialmente inhibidores de betalactamasas en dosis individuales y no en combinación con antibióticos, debido a que se flexibiliza la elección del tratamiento con el objetivo de reducir la resistencia bacteriana...”*, sin que presente evidencia que lo demuestre.

La Sala no está convencida de que disponer de presentaciones en monocomponente facilite la flexibilización terapéutica y, por el contrario, considera que se puede prestar a un uso inapropiado en indicaciones con asociaciones y posologías no estudiadas. Asimismo, la Sala no tiene dudas de la importancia de sulbactam en las asociaciones incluidas en normas y recomienda requerir al interesado para que justifique con evidencia clínica la utilidad de disponer presentaciones con monocomponente sulbactam.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 PRAVASTAR® CÁPSULAS

Expediente : 20208026
Radicado : 20211155402 / 20231301379
Fecha : 29/11/2023
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda con forma de dosificación unigel contiene Icosapentanoato de etilo 1g y una tableta de Rosuvastatina 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con forma de dosificación unigel

Indicaciones:

Como tratamiento para reducir los niveles de Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011286 emitido mediante Acta No. 23 de 2021 SEM numeral 3.1.4.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211155402 / 20231301379

se presenta respuesta al Auto No. 2023011286 emitido mediante Acta No. 23 de 2021 SEM numeral 3.1.4.3., para la asociación a dosis fijas de rosuvastatina 10 mg + icosapentanoato de etilo 1 g cápsulas en la indicación “tratamiento para reducir los niveles de Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada”; en el mencionado Auto se requirió al interesado adjuntar información clínica correspondiente a la asociación en las indicaciones y posología solicitadas para evaluar el balance beneficio/riesgo del producto.

En la respuesta al Auto señala que los estudios REDUCE-IT y ANCHOR, son los estudios que respaldan la indicación, que no son con reducido número de pacientes, corto tiempo de seguimiento ni evaluaron variables subrogadas. La Sala encuentra que en el estudio REDUCE -IT se evaluaron los efectos de la administración de icosapentanoato de etilo en un número importante de pacientes (8179), con suficiente tiempo de seguimiento (mediana 4,9 años), incluyendo desenlaces clínicamente relevantes (“finales”, variable compuesta de eventos cardiovasculares), de los cuales un poco más del 30% recibieron estatinas en dosis de alta intensidad y el 24% recibieron rosuvastatina, sin embargo, incluyó pacientes mayores de 45 años con enfermedad cardiovascular establecida o mayores de 50 años con diabetes y al menos un factor de riesgo adicional, que tenían niveles de colesterol LDL entre 41 y 100 mg/dl y triglicéridos entre 150 a 499 mg por decilitro, características que no están claramente reflejadas en la indicación solicitada; el estudio ANCHOR incluyó 702 pacientes con alto riesgo cardiovascular en tratamiento con estatinas (24% de ellos con rosuvastatina) y triglicéridos elevados, a los que se evaluaron desenlaces bioquímicos (subrogados) a las 12 semanas de tratamiento. El interesado propone modificar la indicación así: *“hipolipemiente para pacientes con hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada”*.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula blanda con forma de dosificación unigel contiene Icosapentanoato de etilo 1g y una tableta de Rosuvastatina 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones:

Hipolipemiente para pacientes mayores de 45 años con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional con hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones:

ROSUVASTATINA + ICOSAPENTANOATO DE ETILO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la rosuvastatina, al Icosapentanoato de etilo o cualquiera de sus componentes.

- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos

Precauciones y advertencias:

Debidas a la Rosuvastatina

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA

reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Medida de la Creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK $>5 \times \text{LSN}$, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el reestablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de

la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrótico incluido Gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y Gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de rosuvastatina con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina.

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Población Pediátrica

El estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual.

En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos.

Embarazo y lactancia

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Debidas al Icosapentanoato de etilo

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes más un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces

Icosapentanoato de etilo contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a Icosapentanoato de etilo. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a Icosapentanoato de etilo y les aconsejará que suspendan Icosapentanoato de etilo y busquen atención médica si se produce alguna reacción.

Sangrado

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron Icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con Icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Embarazo:

Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de Icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se

desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15- 20%, respectivamente.

Lactancia:

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Icosapentanoato de etilo de la madre y cualquier posible efecto adverso de Icosapentanoato de etilo sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de Icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con Icosapentanoato de etilo.

Reacciones adversas:

Debidos a rosuvastatina

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Raras: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos: Frecuentes: Diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, Mareos. Muy raras: Polineuropatía, Pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia no conocida: Tos, Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal. Raras: Pancreatitis. Frecuencia no conocida: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares: Raras: Aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: Ictericia, Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Prurito, Exantema, Urticaria. Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Mialgia. Raras: Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis, Síndrome tipo lupus, Rotura muscular. Muy raras: Artralgia. Frecuencia no conocida: Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: Edema.

Debidos a Icosapentanoato de etilo Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayo de resultados cardiovasculares

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir Icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 2% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en Icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con Icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo en base a datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo.

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a drogas.

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades.

Interacciones:

Debidas a la rosuvastatina

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente, en el AUC y la C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina.

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina.

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la

rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2-veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces

Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg tres veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de

rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS)

La administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

Debidas al Icosapentanoato de etilo

Anticoagulantes y Antiplaquetarios

Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben Icosapentanoato de etilo y anticoagulantes concomitantes y / o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC₀₋₁₂ o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

Rosiglitazona: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC o la C_{máx} de dosis única de rosiglitazona a 8 mg.

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco- fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S- warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

Atorvastatina: en un estudio de interacción farmacológica de 26 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina o 4- hidroxiatorvastatina cuando se administró juntamente con atorvastatina 80 mg / día en estado estacionario.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

ROSUVASTATINA 10 mg + ICOSAPENTANOATO DE ETILO 1 g: 4 cápsulas al día.
La dosis máxima recomendada de Rosuvastatina es de 40 mg/día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N50

3.1.4.2 SIDAPVIA®

Expediente : 20269419
Radicado : 20231330626
Fecha : 14/12/2023
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de dapagliflozina como dapagliflozina propanodiol monohidrato y 100 mg de sitagliptina como sitagliptina fosfato monohidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

SIDAPVIA® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con dapagliflozina y sitagliptina es adecuado.

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

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

- PGR, allegado mediante radicado No. 20231330626
- Información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20231330626
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231330626

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de información para prescribir Noviembre 2023 Doc ID-005352047 V1.0, inserto Noviembre 2023 Doc ID-005352062 V1.0, allegados mediante Radicado No. 20231330626, para el medicamento Sidapvia®, principios activos dapagliflozina 10 mg + sitagliptina 100 mg, en la indicación: ***“Sidapvia® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con dapagliflozina y sitagliptina es adecuado”.***

El interesado allega como evidencia de eficacia y seguridad tres estudios:

Estudio D1683C00014: Estudio de bioequivalencia cruzado, aleatorizado (1:1), abierto, de 2 períodos, de 2 tratamientos, de dosis única en 46 sujetos sanos de sexo masculino y femenino. El objetivo principal del estudio fue demostrar la Bioequivalencia en ayunas entre un comprimido de dosis combinada de dapagliflozina 10 mg/sitagliptina 100 mg en relación con dapagliflozina 10 mg y sitagliptina 100 mg cuando se coadministran como comprimidos individuales en sujetos sanos. Los cocientes de medias geométricas y los IC del 90% correspondientes para todos los parámetros farmacocinéticos primarios (ABC_{inf}, ABC_{última} y C_{máx}) de dapagliflozina y sitagliptina se mantuvieron dentro del límite de aceptación de bioequivalencia del 80-125% entre el comprimido de dosis fija de 10 mg de dapagliflozina/sitagliptina 100 mg y los comprimidos individuales de dapagliflozina 10 mg y sitagliptina 100 mg.

Estudio MB102037: Estudio de interacción medicamentosa PK abierto, aleatorizado, de 5 períodos, 5 tratamientos, no balanceado, cruzado de dapagliflozina y glimepirida o sitagliptina en sujetos sanos (N = 18). Los objetivos específicos del estudio fueron: 1) evaluar el efecto de la sitagliptina (o glimepirida) en la farmacocinética de la dapagliflozina y el efecto de la dapagliflozina en la farmacocinética de la sitagliptina (o glimepirida), cuando se administran de manera concomitante en sujetos sanos, y 2) evaluar la seguridad y la tolerabilidad de estos fármacos administrados solos o en combinación en sujetos sanos. En general, la coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg) en sujetos sanos no afectó la PK de ninguno de los dos fármacos.

Estudio D1690C00010: Estudio fundamental de Forxiga (dapagliflozina) de fase 3, multicéntrico (102 centros en 6 países), aleatorizado, doble ciego, de 2 brazos, de grupos paralelos (1:1) y controlado en 451 pacientes adultos (≥18 años) con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado que recibieron sitagliptina sola o en combinación con metformina durante un período de corto plazo (ST) de 24 semanas y un período de extensión a largo plazo (LT) de 24 semanas. El estudio se realizó entre el 10 de octubre de 2009 y el 10 de marzo de 2011 (LPLV durante el período de 24 semanas). 451 pacientes (grupo dapagliflozina: 225; grupo placebo: 226) recibieron la medicación del estudio

durante el periodo de tratamiento de 48 semanas (>80% entre 301 y 360 días). La variable principal de eficacia fue el cambio en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 24. Los pacientes tratados con la triple combinación mostraron una reducción significativa de HbA1c de -0,40% (IC 95% -0,58; -0,23) en la semana 24 manteniéndose estos resultados en la semana 48 (-0,59%). También se consiguieron reducciones estadísticamente significativas en el valor de la glucosa plasmática en ayunas (-29,18 mg/dl), en la proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c<7% que fue de un 8,9% y en el descenso del peso (-1,87 kg). Este efecto se mantuvo a las 48 semanas (reducción de peso -2,07 kg).

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Sidapvia® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no toleren o esté contraindicada la metformina y estén controlados con la administración de sitagliptina y dapagliflozina por separado y con las mismas concentraciones del comprimido de Sidapvia®.

Sidapvia® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que reciben metformina, sitagliptina y dapagliflozina por separado y con las mismas concentraciones de sitagliptina y dapagliflozina del comprimido de Sidapvia®.

Contraindicaciones

SIDAPVIA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

SIDAPVIA® no debe usarse en pacientes con una TFGe <45 ml/min/1,73 m2.

Precauciones y advertencias:

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con SIDAPVIA® y periódicamente a partir de entonces.

Cetoacidosis

Ha habido informes de cetoacidosis, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que tomaban dapagliflozina y otros inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2). SIDAPVIA® no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con SIDAPVIA® que presenten signos y síntomas compatibles con la cetoacidosis, incluidos náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y falta de aire, deben ser evaluados para detectar cetoacidosis, incluso si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Si se sospecha cetoacidosis, se debe

considerar la discontinuación o discontinuación temporal del tratamiento con SIDAPVIA® y se debe evaluar al paciente de inmediato.

Los factores de predisposición a la cetoacidosis incluyen una reserva de función de células beta baja como resultado de trastornos pancreáticos (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática), reducción de la dosis de insulina, reducción de la ingesta calórica o aumento de los requisitos de insulina debido a infecciones, enfermedad o cirugía y abuso de alcohol. SIDAPVIA® debe usarse con precaución en estos pacientes.

Usar con medicamentos que se sabe que causan hipoglucemia

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Se observó hipoglucemia cuando se usó dapagliflozina o sitagliptina en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis más baja de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con SIDAPVIA®.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2 (Ver sección Reacciones adversas). Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Sidapvia® e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones se produjo dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y algunos informes se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el uso de

SIDAPVIA®. Se deben evaluar otras posibles causas del evento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), incluida sitagliptina, se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes sobre el síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Se observó una resolución de la pancreatitis después de la interrupción de sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero se informaron casos muy raros de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si se sospecha pancreatitis, se debe discontinuar SIDAPVIA®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el uso de SIDAPVIA®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Artralgia

Se ha informado dolor articular, que puede ser intenso, en informes posteriores a la comercialización de los inhibidores de DPP4. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción del medicamento y algunos experimentaron recurrencia de los síntomas con la reintroducción del mismo u otro inhibidor de DPP4. El inicio de los síntomas tras el inicio de la terapia con el fármaco puede ser rápido o puede ocurrir después de períodos más prolongados de tratamiento. Si un paciente presenta dolor articular severo, se debe evaluar individualmente la continuación de la terapia con el fármaco.

Penfigoide ampolloso

Se han informado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron hospitalización con el uso de inhibidores de DPP4, incluida sitagliptina. En los casos informados, los pacientes generalmente respondieron al tratamiento inmunodepresor tópico o sistémico y a la interrupción del inhibidor de DPP4. Si un paciente desarrolla ampollas o erosiones mientras recibe SIDAPVIA® y se sospecha penfigoide, se debe discontinuar el uso de SIDAPVIA® y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para obtener un diagnóstico y un tratamiento adecuado.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Combinación de dapagliflozina/sitagliptina

SIDAPVIA® no debe usarse durante el embarazo. No hay estudios adecuados y bien controlados de SIDAPVIA® o sus monocomponentes en mujeres embarazadas. Cuando se detecta un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con SIDAPVIA

Dapagliflozina

En el período de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo con respecto a la maduración renal en seres humanos, la exposición materna a dapagliflozina en estudios en ratas se asoció con una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones tubulares y pélvicas renales en la descendencia.

En estudios convencionales de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se administró dapagliflozina en intervalos que coincidieron con el período del primer trimestre de organogénesis no renal en seres humanos. No se observaron toxicidades del desarrollo en conejos con ninguna de las dosis evaluadas (1191 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD]). En ratas, dapagliflozina no fue ni embrioletal ni teratogénica (1441 veces la MRHD) en ausencia de toxicidad materna.

Sitagliptina

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Lactancia

Combinación de dapagliflozina/sitagliptina

SIDAPVIA® no debe ser usado por mujeres en período de lactancia. Se desconoce si **SIDAPVIA®** o sus monocomponentes y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Dapagliflozina

Los estudios en ratas han demostrado la excreción de dapagliflozina en la leche. La exposición directa e indirecta a dapagliflozina en ratas jóvenes al momento del destete y durante la última etapa de la preñez se asocia con un aumento de la incidencia y/o gravedad de dilataciones tubulares y pélvicas renales en la descendencia, aunque se desconocen las consecuencias funcionales a largo plazo de estos efectos. Estos períodos de exposición coinciden con un intervalo crítico de maduración renal en ratas. Dado que la maduración funcional de los riñones en los seres humanos continúa durante los primeros 2 años de vida, la dilatación de la pelvis y los túbulos renales asociada a dapagliflozina observada en ratas jóvenes podría constituir un riesgo potencial para la maduración renal en seres humanos durante los primeros 2 años de vida. Además, los efectos negativos en el aumento de peso corporal asociados con la exposición durante la lactancia en ratas jóvenes destetadas sugieren que se debe evitar dapagliflozina durante los primeros 2 años de vida.

Sitagliptina

Los estudios en animales han demostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna.

Fertilidad

Combinación de dapagliflozina/sitagliptina

No se ha estudiado el efecto de **SIDAPVIA®** o sus monocomponentes en la fertilidad de los seres humanos.

Dapagliflozina

En ratas macho y hembra, dapagliflozina no mostró efectos en la fertilidad en ninguna de las dosis evaluadas.

Sitagliptina

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas. Se prevé que SIDAPVIA® no tenga o tenga una influencia insignificante en la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, al conducir u operar máquinas, se debe tener en cuenta que se han informado mareos con sitagliptina. Además, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando SIDAPVIA® se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad del uso combinado de dapagliflozina 10 mg y sitagliptina 100 mg se evaluó en un estudio clínico de fase 3 controlado con placebo de 48 semanas de duración. En este estudio, un total de 225 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recibieron dapagliflozina como terapia de adición a sitagliptina (con o sin metformina) y 226 recibieron placebo más sitagliptina (con o sin metformina). No se identificaron reacciones adversas adicionales para el uso combinado de dapagliflozina y sitagliptina en comparación con las informadas para los componentes individuales (consulte la Tabla 1).

El perfil de seguridad de dapagliflozina en la diabetes mellitus tipo 2 se evaluó en estudios clínicos que incluyeron a más de 15000 sujetos tratados con dapagliflozina. La incidencia de las reacciones adversas se determinó usando un grupo preespecificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo (duración media de 22 semanas) controlados con placebo en diabetes tipo 2.

En 13 estudios, 2360 pacientes fueron tratados una vez al día con dapagliflozina 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas, incluida la terapia de adición a sitagliptina).

En el estudio dedicado de resultados cardiovasculares (CV) con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DECLARE), 8574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8569 recibieron placebo durante una mediana del tiempo de exposición de 48 meses. En total, hubo 30 623 pacientes-años de exposición a dapagliflozina.

Reacciones adversas medicamentosas

Las reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (con o sin otros medicamentos antidiabéticos, incluida la terapia de adición a sitagliptina) y sitagliptina (como monoterapia) en ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1. Las reacciones adversas medicamentosas están organizadas por la clasificación por órganos y sistemas (System Organ Class, SOC) del MedDRA. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas identificadas con dapagliflozina y sitagliptina en ensayos clínicos controlados con placebo, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuente	Raro
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección genital ^{1,a,b,c} Infección urinaria ^{1,a,c,d} Infección de las vías respiratorias superiores ^{2,e} Nasofaringitis ^{2,e}		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Trombocitopenia ²
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia ^{2,c}		Cetoacidosis diabética ^{1,c,g}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza ²	Mareos ²	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Estreñimiento ²	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor de espalda ^{1,a}		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Polaquiuria ^{1,a} y poliuria ^{1,a,f}		

¹ Reacción adversa con dapagliflozina.

² Reacción adversa con sitagliptina.

^a Identificada a partir de 13 estudios controlados con placebo con dapagliflozina 10 mg en diabetes mellitus tipo 2, incluida 3 monoterapia, 1 combinación inicial con metformina, 2 adición a metformina, 2 adición a insulina, 1 adición a pioglitazona, 1 de adición a sitagliptina, 1 de adición a la glimepirida y 2 estudios con terapia combinada de adición.

^b Términos de eventos adversos múltiples, que incluyen infecciones vulvovaginales y candidiasis, balanopostitis, balanitis por candida, absceso peneano, infección peneana, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

^c Consulte la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación para obtener información adicional

^d Términos de eventos adversos múltiples, que incluyen infección del tracto genitourinario, cistitis, pielonefritis, trigonitis, uretritis y prostatitis.

^e Se informó independientemente de la relación causal con el medicamento y se produjo en al menos el 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con más frecuencia que en el grupo de control.

^f Representa términos de eventos adversos múltiples, que incluyen poliuria, aumento de la producción de orina.

^g Identificado a partir del estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en la tasa anual.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas medicamentosas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con los monocomponentes individuales se muestran en la Tabla 2. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable. Las reacciones adversas medicamentosas están organizadas por la clasificación por órganos y sistemas (System Organ Class, SOC) del MedDRA. Las frecuencias de aparición de reacciones

adversas se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas medicamentosas identificadas durante el uso de dapagliflozina y sitagliptina posterior a la comercialización, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Clasificación por órganos y sistemas	Poco frecuente	Desconocido
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>		Reacciones de hipersensibilidad, incluidas las respuestas anafilácticas ²
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Enfermedad pulmonar intersticial ²
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Vómitos ² Pancreatitis aguda ^{2,a} Pancreatitis hemorrágica y necrosante mortal y no mortal ²
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito ²	Erupción cutánea ^{1,2,b} Angioedema ² Urticaria ² Vasculitis cutánea ² Afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson ² Penfigoide ampollosa ²
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia ² Mialgia ² Dolor de espalda ² Artropatía ²
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Deterioro de la función renal ² Insuficiencia renal aguda ²

¹ Reacción adversa con dapagliflozina.

² Reacción adversa con sitagliptina.

^a Consulte la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación para obtener información adicional.

^b Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos con dapagliflozina: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea con prurito, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, erupción pustular, erupción vesicular, erupción cutánea eritematosa. En ensayos clínicos con tratamiento activo y controlados con placebo (dapagliflozina, N=5936, todos los controles, N=3403), la frecuencia de erupción cutánea fue similar para dapagliflozina (1,4 %) y todo el control (1,4 %), respectivamente, correspondiente a la frecuencia "común".

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones genitales

Dapagliflozina

En el estudio de dapagliflozina añadida a sitagliptina (con o sin metformina), se informaron eventos de infecciones genitales en el 9,3 % de las pacientes en el grupo de dapagliflozina y en el 0,4 % de las pacientes en el grupo de placebo.

Se informaron eventos de infecciones genitales en el 5,5 % y el 0,6 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios, a corto plazo, controlado con placebo. Todos los eventos de infecciones genitales informados en pacientes tratadas con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los eventos de infección genital respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron lugar a la interrupción del estudio (0,2 % de dapagliflozina 10 mg frente a 0 % en placebo). Las infecciones se informaron con mayor frecuencia en mujeres (8,4 % con dapagliflozina 10 mg frente a 1,2 % con placebo) que en hombres (3,4 % con dapagliflozina 10 mg frente a 0,2 % con placebo). Las infecciones genitales informadas con mayor frecuencia fueron infecciones micóticas vulvovaginales en las mujeres y balanitis en los hombres.

En el estudio DECLARE, la cantidad de pacientes con eventos adversos graves (EAS) de infecciones genitales fue baja y equilibrada: 2 (<0,1 %) pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

Infecciones de las vías urinarias

Dapagliflozina

En el estudio de dapagliflozina añadida a sitagliptina (con o sin metformina), se informaron eventos de infecciones de las vías urinarias (UTI) en el 5,8 % de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y en el 3,5 % de los pacientes en el grupo de placebo.

Se informaron eventos de UTI en el 4,7 % y el 3,5 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios, a corto plazo, controlado con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones urinarias informados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los pacientes respondieron a un curso inicial del tratamiento estándar, y las infecciones urinarias rara vez causaron la interrupción del estudio (0,2 % de dapagliflozina 10 mg frente a 0,1 % de placebo). Las infecciones se informaron con mayor frecuencia en mujeres (8,5 % dapagliflozina 10 mg frente a 6,7 % de placebo) que en los hombres (1,8 % de dapagliflozina 10 mg frente a 1,3 % de placebo).

En el estudio DECLARE, hubo menos pacientes con EAS de IVU en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo: 79 (0,9 %) y 109 (1,3 %), respectivamente.

Cetoacidosis diabética (CAD)

Dapagliflozina

En el estudio DECLARE con una mediana del tiempo de exposición de 48 meses, se informaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y en 12 pacientes en el grupo de placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período del estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina al momento del evento. Los factores precipitantes de la CAD fueron los esperados en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Hipoglucemia

Dapagliflozina

La incidencia de hipoglucemia observada en el estudio de dapagliflozina agregada a sitagliptina (con o sin metformina) y en el estudio DECLARE se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 Incidencia de hipoglucemia mayor^a y menor^b en estudios clínicos controlados con dapagliflozina

	Placebo	Dapagliflozina 10 mg
Adición de dapagliflozina a sitagliptina (con o sin metformina) (48 semanas)	n=226	N=225
Mayor [n (%)] ^c	0	1 (0,4)
Menor [n (%)] ^c	3 (1,3)	5 (2,2)
Estudio DECLARE (exposición media de 48 meses)		
Todos	N=8569	N=8574
Mayor [n (%)]	83 (1,0)	58 (0,7)
Pacientes tratados con insulina	N=4606	N=4177
Grave [n (%)]	64 (1,4)	52 (1,2)
Pacientes tratados con una sulfonilurea	N=4521	N=4118
Mayor [n (%)]	23 (0,5)	14 (0,3)

^a Los episodios mayores de hipoglucemia se definieron como episodios sintomáticos que requirieron asistencia externa (de un tercero) debido a un deterioro grave de la conciencia o del comportamiento con respecto a un valor de glucosa plasmática o capilar.
<54 mg/dl y pronta recuperación después de la administración de glucosa o glucagón.

^b Los episodios menores de hipoglucemia se definieron como un episodio sintomático con una medición de glucosa capilar o plasmática <63 mg/dl, independientemente de la necesidad de asistencia externa, o una medición asintomática de glucosa capilar o plasmática <63 mg/dl que no califica como un episodio principal.

^c Se excluyen los datos después del rescate.

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y

29

Acta No. 14 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, 1 paciente (< 0,1%) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 pacientes (0,1%) con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrentes con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección Precauciones y advertencias).

En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de

forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección Precauciones y advertencias).

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFG < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves compatibles con depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFG inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos una depleción de volumen fue de 35 (1,1%) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección Precauciones y advertencias). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2%) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Sitagliptina

Se observó hipoglucemia con más frecuencia (frecuencia "muy frecuente") cuando se estudió sitagliptina con la combinación de sulfonilurea y metformina, en comparación con estudios de sitagliptina como monoterapia.

El Ensayo que evalúa los resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la TFGe inicial era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Entre los pacientes que usaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no usaban insulina ni una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis aguda

Sitagliptina

En el estudio TECOS, la incidencia de eventos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue del 0,3 % en los pacientes tratados con sitagliptina y del 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

Interacciones:

Dapagliflozina y sitagliptina

La falta de interacción farmacocinética entre dapagliflozina y sitagliptina se demostró en un estudio clínico de interacción farmacológica entre dapagliflozina y sitagliptina. No es necesario ajustar la dosis de dapagliflozina o sitagliptina cuando los dos fármacos se coadministran.

Dapagliflozina

El metabolismo de dapagliflozina está mediado principalmente por la conjugación glucurónida dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, dapagliflozina y dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas, y no se espera que los fármacos que inhiben o inducen estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glicoproteína P (gp-P) y dapagliflozina 3-O-glucurónida es un sustrato para el transportador activo del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Dapagliflozina o dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron de manera significativa los transportadores de la gp-P, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el OAT1 o el OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados de manera concomitante que son sustratos de la gp-P, OCT2, OAT1 o OAT3.

Efecto de otros fármacos en dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por la metformina (un sustrato de la hOCT-1 y la hOCT-2), la pioglitazona (un sustrato del CYP2C8 [principal] y del CYP3A4 [menor]), sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y sustrato de la P-gp), glimepirida (un sustrato del CYP2C9), voglibosa (un inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina (un sustrato del CYP3A4). Por lo tanto, no se esperaría una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, gp-P, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α -glucosidasa.

Luego de la administración concomitante de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de fármacos) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una disminución del 22 % y un aumento del 51 %, respectivamente, en la exposición sistémica a dapagliflozina. pero sin ningún

efecto clínicamente significativo en la excreción de glucosa en orina de 24 horas en ninguno de los dos casos.

La administración conjunta de dapagliflozina y bumetanida no cambió de manera significativa el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Efecto de dapagliflozina en otros fármacos

El uso concomitante de dapagliflozina y litio puede provocar una reducción de las concentraciones séricas de litio debido a un posible aumento de la depuración urinaria del litio. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de litio.

En estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la gp-P) o warfarina (la S-warfarina es un sustrato de CYP2C). Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de la hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, la vía del transportador de la gp-P, y el metabolismo mediado por CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

La administración conjunta de dapagliflozina y bumetanida no alteró de manera significativa las respuestas farmacodinámicas en estado estacionario (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no afectó la actividad anticoagulante de la warfarina medida por el tiempo de protrombina (cociente internacional normalizado [INR]).

Sitagliptina

Efecto de otros fármacos sobre sitagliptina

Los datos clínicos que se describen a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas entre los productos medicinales administrados conjuntamente es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina es la CYP3A4, con la contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluso a través de CYP3A4, juega solo un papel pequeño en la depuración de sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de sitagliptina en el contexto de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ESKD). Por este motivo, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) podría alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. El efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de insuficiencia renal no se evaluó en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que sitagliptina es un sustrato para la gp-P y el OAT3. Probenecid inhibió in vitro el transporte de sitagliptina mediado por OAT3, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: la administración concomitante de dosis múltiples dos veces por día de 1000 mg de metformina con 50 mg de sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un inhibidor potente de la gp-P, en la farmacocinética de sitagliptina. La administración concomitante de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el ABC y la $C_{máx}$ de sitagliptina en aproximadamente un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina no se alteró de manera significativa. Por lo tanto, no se esperan interacciones significativas con otros inhibidores de la P-gp.

Efecto de sitagliptina en otros fármacos

Digoxina: sitagliptina tuvo un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración de 0,25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina por día durante 10 días, el ABC plasmática de la digoxina aumentó en un promedio de 11 % y la $C_{máx}$ plasmática en un promedio de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina deben ser monitoreados para detectar esto cuando se administren sitagliptina y digoxina de manera concomitante.

Los datos in vitro sugieren que sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En estudios clínicos, sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, lo que proporcionó evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y OCT. Sitagliptina puede ser un inhibidor leve de la gp-P in vivo.

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta, los productos a base de hierbas y el consumo de alcohol en la farmacocinética de SIDAPVIA® o de dapagliflozina.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda monitorear el control glucémico con el análisis de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Usar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de SIDAPVIA® es un comprimido de 10 mg de dapagliflozina/100 mg de sitagliptina que se toma por vía oral una vez al día en cualquier momento del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

SIDAPVIA® no debe usarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <45 ml/min/1,73 m² (consulte la sección 5.2). Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con SIDAPVIA® y periódicamente a partir de entonces.

Insuficiencia hepática

SIDAPVIA® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se utilice SIDAPVIA® en esta población.

Pacientes pediátricos y adolescentes

SIDAPVIA® no está indicado para uso en pacientes pediátricos y adolescentes. Dapagliflozina y sitagliptina no se han estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años. Sitagliptina no debe usarse en niños y adolescentes de 10 a 17 años debido a una eficacia insuficiente.

Pacientes de edad avanzada

SIDAPVIA® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los pacientes mayores tienen más probabilidades de tener insuficiencia renal. Las recomendaciones sobre la función renal proporcionadas para todos los pacientes también se aplican a los pacientes de edad avanzada.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
A10BD29	DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOHDRATO EQUIVALENTE A DAPAGLIFLOZINA	TABLETA RECUBIERTA	10 mg + 100 mg

	+ SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA		
--	--	--	--

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

3.1.4.3 PASEDOL PLUS®

Expediente : 20270063
Radicado : 20231341471
Fecha : 28/12/2023
Interesado : LABORATORIOS ECAR LTDA.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dimenhidrinato 50 mg + cafeína 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de los síntomas asociados al mareo por locomoción marítima, terrestre o aérea, tales como náuseas, vómitos y/o vértigos, en adultos y niños mayores de 12 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:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto para el usuario, allegado mediante radicado No. 20231341471

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231341471 se solicita evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario e inserto, para el producto Pasedol Plus® con principio activo dimenhidrinato 50 mg + cafeína 50 mg tableta recubierta, en la indicación “Prevención y tratamiento de los síntomas asociados al mareo por locomoción marítima, terrestre o aérea, tales como náuseas, vómitos y/o vértigos, en adultos y niños mayores de 12 años”. La Sala encuentra que el interesado allega múltiples documentos sin que mencione en ninguno la justificación ni soporte de la asociación, limitándose a allegar artículos de los componentes por separado. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica que soporte la asociación en las concentraciones propuestas.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que para la condición de venta propuesto debe cumplir con lo especificado en la Resolución 886 de 2004, incluyendo:

- Tener un margen posológico amplio susceptible de ser adaptado a la edad y el peso del paciente.
- No debe enmascarar síntomas de enfermedades serias.
- Deben tener preparaciones diferentes para uso pediátrico.
- Deben estar constituidos preferiblemente por un solo medicamento (monofármaco) o por asociaciones a dosis fija de reconocida trayectoria terapéutica.

Finalmente, la información del inserto debe corresponder al producto de la referencia.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 CEFALEXINA 500 MG / 5ML POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20269462
Radicado : 20231330978
Fecha : 14/12/2023
Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S.

Composición: Cada 50 g de polvo para reconstituir a 100 ml de suspensión oral contiene cefalexina monohidrato equivalente a cefalexina base 10 g (Cada 5 ml contienen cefalexina base 500 mg).

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Cefalexina.

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
- El interesado allega un proyecto de inserto que no relaciona en el formulario de solicitud (folio 3493 – 3494)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231330978 se solicita evaluación farmacológica para nueva concentración de cefalexina polvo para suspensión oral que contiene 500 mg/5 ml, con la indicación “Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Cefalexina”. Allega información sobre calidad del producto, resumen de la información farmacológica y algunas publicaciones que hacen referencia a cefalexina.

La Sala recomienda aprobar la nueva concentración de cefalexina propuesta, la Sala informa al interesado que en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.13.5 se conceptuó

unificación para los medicamentos que contienen cefalexina, a la cual el interesado se debe acoger o sustentar las modificaciones que proponga.

La Sala recomienda incluir el siguiente texto en el apartado de advertencias de la unificación conceptuada en el Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.13.5.

Se han notificado casos de pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con cefalexina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos de forma cuidadosa por si aparecen las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar de forma inmediata cefalexina y considerar un tratamiento alternativo. La mayoría de estas reacciones se producen con mayor probabilidad durante la primera semana de tratamiento.

Se recomienda aprobar con la siguiente información así:

Composición: Cada 50 g de polvo para reconstituir a 100 ml de suspensión oral contiene cefalexina monohidrato equivalente a cefalexina base 10 g (Cada 5 ml contienen cefalexina base 500 mg).

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Cefalexina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cefalexina, a cualquier otra cefalosporina, a las penicilinas y/o carbapenémicos o a alguno de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento se debe tratar en lo posible, de determinar si el paciente ha experimentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad a cefalexina, cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Si se considera imprescindible administrar este medicamento en pacientes alérgicos a la penicilina, deberá hacerse con extrema precaución ya que se han documentado reacciones cruzadas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, entre los antibióticos betalactámicos.

También debe ser administrado con cautela a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia y solo cuando sea estrictamente necesario.

Si se produce una reacción alérgica durante el tratamiento, se debe retirar de forma inmediata la cefalexina e instaurar la terapia adecuada.

Se han notificado casos de pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con cefalexina. En el momento de la prescripción, se debe

informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos de forma cuidadosa por si aparecen las reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar de forma inmediata cefalexina y considerar un tratamiento alternativo. La mayoría de estas reacciones se producen con mayor probabilidad durante la primera semana de tratamiento.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se han descrito casos de colitis pseudomembranosa. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea durante o después del tratamiento con antibióticos. En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con cefalexina, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

Al igual que con otros antibióticos, la utilización prolongada de cefalexina puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Es esencial la vigilancia atenta del paciente. Si se produjera una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Debe ser administrada con cautela a los pacientes con una marcada insuficiencia de la función renal; dichos pacientes deben ser observados de cerca y se deben efectuar pruebas analíticas, dado que la dosis apropiada puede ser menor que la dosis usual recomendada.

Se han informado pruebas positivas de Coombs durante el tratamiento con antibióticos de cefalosporina. Si se desarrolla anemia durante o después del tratamiento, se debe realizar un diagnóstico de anemia hemolítica inducido por medicamentos, suspender la cefalexina e instaurar la terapia adecuada.

En pacientes bajo tratamiento con cefalexina, la determinación de glucosa en orina puede dar un resultado falso positivo si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Las formas farmacéuticas, polvo para reconstituir a suspensión oral y suspensión oral contienen azúcar (sacarosa). Los pacientes diabéticos o con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo

Los estudios realizados en animales de experimentación no han indicado efectos nocivos sobre el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados y perfectamente controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, cefalexina solamente se debe administrar durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia

Cefalexina se excreta en la leche humana. Tras la administración de una dosis de 500 mg, el fármaco alcanzó un nivel máximo de 4 mcg/ml, disminuyendo a continuación de forma gradual, y habiendo desaparecido a las 8 horas de su administración. Se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia luego de una valoración del riesgo/beneficio por parte del médico, en caso de administrarse, se recomienda suspender la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No existe evidencia que afecte a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes a partir de 15 años de edad

250 a 500 mg 3 veces al día cada 6 horas, máximo 4 g/día. En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 50 ml/min) la dosis es de 250 mg a 500 mg cada 12 horas.

***Población pediátrica (mayores de 1 año)**

La dosis diaria total recomendada de cefalexina oral para pacientes pediátricos es de 25 a 50 mg/kg administrada en dosis igualmente divididas durante 7 a 14 días. En el tratamiento de las infecciones estreptocócicas β -hemolíticas, se recomienda al menos una duración de 10 días.

En infecciones graves, se puede administrar una dosis diaria total de 50 a 100 mg/kg en dosis igualmente divididas. Para el tratamiento de la otitis media, la dosis diaria recomendada es de 75 a 100 mg/kg, fraccionados en 2 a 4 dosis.

En ningún caso se debe superar la dosis máxima recomendada para adultos.

El uso de tabletas y cápsulas no es adecuado para el tratamiento en población pediátrica o en adolescentes que no puedan deglutir, para la cual, se deberá utilizar las formas farmacéuticas en suspensión.

Ajustes de dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de 15 años de edad con insuficiencia renal.

Tabla 1. Régimen de dosis recomendado para pacientes con insuficiencia renal

Función renal	Régimen de dosificación recomendada
Aclaramiento de creatinina >60 mL/min	Sin ajuste de dosis
Aclaramiento de creatinina 30 a 59 mL/min	Sin ajuste de dosis; la dosis máxima diaria no debe exceder de 1 g
Aclaramiento de creatinina 15 a 29 mL/min	250 mg cada 8 horas o cada 12 horas
Aclaramiento de creatinina 5 a 14 mL/min aún no en diálisis *	250 mg cada 24 horas
Aclaramiento de creatinina 1 a 4 mL/min aún no en diálisis *	250mg cada 48 horas o cada 60 horas

*No hay información suficiente para hacer recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes en hemodiálisis.

Interacciones:

La administración concomitante con probenecid inhibe la excreción renal de cefalexina.

La administración de cefalexina con metformina da como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina y disminución del aclaramiento renal de metformina. Se recomienda una monitorización cuidadosa del paciente y un ajuste de la dosis de metformina en pacientes que bajo tratamiento concomitantemente con cefalexina.

La administración concomitante de determinados medicamentos, como los aminoglucósidos, furosemida u otros diuréticos de potencia semejante, pueden aumentar el riesgo de toxicidad.

Pruebas analíticas:

Se han comunicado pruebas de Coombs positivas durante el tratamiento con cefalexina. La determinación de glucosa en orina puede dar un resultado falso positivo si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con una frecuencia inferior a 0,01% por lo que se clasifican como reacciones adversas muy raras. En la mayoría de los casos no fueron lo suficientemente importantes como para tener que suspender el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas; vómitos; diarrea; dispepsia; dolor abdominal; colitis pseudomembranosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Fatiga; fiebre

Trastornos hepato biliares

Hepatitis transitoria; ictericia; alteración de las pruebas de función hepática

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas, urticaria, edema angioneurótico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Eosinofilia; neutropenia; trombocitopenia; anemia hemolítica, incremento en ASAT y ALAT (reversible)

Trastornos del sistema nervioso
Mareos; dolor de cabeza

Trastornos psiquiátricos
Alucinaciones; agitación; confusión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción cutánea; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrosis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia, artritis

Trastornos renales y urinarios
Nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Prurito genital y anal; vaginitis; moniliasis vaginal

Vértigo, tinnitus, pérdida de audición y cambios de comportamiento han sido reportados en niños pequeños con el uso de cefalexina.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J01DB01	CEFALEXINA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A CEFALEXINA	POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL	100 mg / mL

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

3.1.6.2 PASCORBIN®

Expediente : 20269510
Radicado : 20231331338
Fecha : 14/12/2023
Interesado : PASCOE PHARMAZEUTICSHE PRAPARATE

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 150 mg de ácido ascórbico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.

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, allegado mediante radicado No. 20231331338
- PGR, allegado mediante radicado No. 20231331338
- PSUR, allegado mediante radicado No. 20231331338

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231331338 se solicita evaluación farmacológica para nueva concentración de vitamina C solución inyectable que contiene 150 mg de ácido ascórbico por ml, vial por 50 ml, en la indicación *“Para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada”*.

La Sala se permite informar al interesado que en el Acta No. 21 de 2021, numeral 3.1.13.10 conceptuó la unificación para medicamentos que contengan vitamina C, en donde se menciona y ratifica lo conceptuado previamente, en el sentido de que no encuentra justificación para presentaciones comerciales de vitamina C que contengan más de 1 g, pues no son consistentes con la indicación y posología aprobadas. Adicionalmente, la Sala considera inapropiado hacer alusión a usos y posologías no aprobados en la información para prescribir, pues no concuerdan con lo aprobado en el registro sanitario para el principio activo.

La Sala recomienda requerir al interesado para que justifique la nueva presentación para vitamina C.

3.1.6.3 BILAXTEN®

Expediente : 20269675
Radicado : 20231334561
Fecha : 19/12/2023
Interesado : FAES FARMA COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de bilastina

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Antihistamínico. Util para aliviar los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (estornudos, picor nasal, secreción nasal, congestión nasal y ojos rojos y llorosos) y otras formas de rinitis alérgica. También puede usarse para tratar las erupciones de la piel con picor (habones o urticaria).

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 para el usuario versión Diciembre 2023, allegado mediante radicado No. 20231334561
- Información para prescribir versión Enero 2023, allegada mediante radicado No. 20231334561
- PGR, allegado mediante radicado No. 20231334561

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto para el usuario versión Diciembre 2023 e información para prescribir versión Enero 2023, allegados mediante Radicado No. 20231334561, para el medicamento Bilaxten® 20 mg, principio activo bilastina, en las indicaciones: *“Antihistamínico. Útil para aliviar los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (estornudos, picor nasal, secreción nasal, congestión nasal y ojos rojos y llorosos) y otras formas de rinitis alérgica. También puede usarse para tratar las erupciones de la piel con picor (habones o urticaria)”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado adjuntó 12 estudios.

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

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de bilastina

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Antihistamínico. Útil en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas, por lo que bilastina no se debería utilizar en este grupo de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Excipientes

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

Este medicamento contiene 0,0030 mg de alcohol (etanol) en cada comprimido bucodispersable que equivale a 1,6 mg/100 g (0,0016 % p/p). La cantidad en un comprimido bucodispersable de 185 mg es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, pero estos efectos solo se observaron con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en humanos. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche. Se debe decidir si continuar/discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bilastina para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Un estudio realizado en adultos para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad para conducir, demostró que el tratamiento con 20 mg de bilastina no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, dado que puede variar la respuesta individual al medicamento, se recomienda a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que hayan establecido su propia respuesta a bilastina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en pacientes adultos y adolescentes

La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes adultos y adolescentes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%).

Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes adultos y adolescentes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. En estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en pacientes adultos y adolescentes

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697).

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

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)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla.

Clasificación por órganos y sistemas		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Poco frecuente	Herpes labial	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
Poco frecuente	Aumento del apetito	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
Poco frecuente	Ansiedad	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Insomnio	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Frecuente	Somnolencia	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Cefalea	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
Poco frecuente	Mareo	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
Poco frecuente	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Vértigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Poco frecuente	Bloqueo de rama derecha	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Arritmia sinusal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Otras anomalías del ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Poco frecuente	Disnea	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)

Clasificación por órganos y sistemas		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
	Molestias nasales	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Sequedad nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Poco frecuente	Dolor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Dolor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Molestias gástricas	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Sequedad bucal	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
Poco frecuente	Prurito	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Poco frecuente	Fatiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Sed	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Mejoría de una condición preexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Astenia	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<i>Exploraciones complementarias</i>				
Poco frecuente	Aumento de gamma-glutamilttransferasa	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Aumento de alanina aminotransferasa	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Aumento de aspartato aminotransferasa	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Aumento de creatinina plasmática	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Aumento de triglicéridos plasmáticos	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitaciones, taquicardia, reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) y vómitos durante el período de post-comercialización.

Descripción de las reacciones adversas relevantes en pacientes adultos y adolescentes
 Se observaron somnolencia, cefalea, mareo y fatiga tanto en pacientes tratados con 20 mg de bilastina o con placebo. Las frecuencias notificadas para bilastina vs. placebo fueron: 3,06% vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59 para mareo; y 0,83% vs. 1,32 para fatiga.

La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico.

Resumen del perfil de seguridad en población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %). Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas en la población pediátrica

La siguiente tabla muestra los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

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)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla.

Clasificación por órganos y sistemas		Bilastina 10 mg (n = 291) ^a	Placebo (n = 249)
Frecuencia	Reacción Adversa		
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Frecuente	Rinitis	3 (1,0%)	3 (1,2%)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Frecuente	Cefalea	6 (2,1%)	3 (1,2%)
Poco frecuente	Mareo	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pérdida de conciencia	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos oculares</i>			
Frecuente	Conjuntivitis alérgica	4 (1,4%)	5 (2,0%)
Poco frecuente	Irritación ocular	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Frecuente	Dolor abdominal / Dolor abdominal superior	3 (1,0%)	3 (1,2%)
Poco frecuente	Diarrea	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Náuseas	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Hinchazón de los labios	1 (0,3%)	0 (0,0%)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Poco frecuente	Eczema	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Urticaria	2 (0,7%)	2 (0,8%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Poco frecuente	Fatiga	2 (0,7%)	0 (0,0%)

#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético.

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. Las frecuencias notificadas para bilastina vs. placebo fueron: 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años).

20 mg de bilastina una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria.

El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

Duración del tratamiento:

Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los

periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

- Niños de 4 a 11 años de edad

Bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables y bilastina 2,5 mg/ml solución oral son apropiados para administrar a esta población.

- Niños menores de 4 años de edad

Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Vía oral

El comprimido bucodispersable se debe colocar en la boca donde se disuelve rápidamente en la saliva, por lo que se puede tragar fácilmente.

Alternativamente, el comprimido bucodispersable se puede dispersar en agua antes de la administración.

No se debe utilizar zumo de pomelo o cualquier otro zumo de fruta para la dispersión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Norma Farmacológica: 3.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
R06AX29	BILASTINA	TABLETA ORODISPERSABLE	20 mg

Y corregir en normas la forma farmacéutica correspondiente a la concentración de 10 mg así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
R06AX29	BILASTINA	TABLETA ORODISPERSABLE	10 mg

3.1.6.4 TALZENNA 0,1 MG CÁPSULAS

Expediente : 20270663
Radicado : 20231344794
Fecha : 29/12/2023
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 0,1 mg de talazoparib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Cáncer de Próstata

TALZENNA® está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada.

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
- Información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v1.0 e, allegada mediante radicado No. 20231344794
- Inserto para el paciente versión LL-PLD_ LLD_Col_USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v1.0, allegado mediante radicado No. 20231344794
- PGR versión 1.2, allegado mediante radicado No. 20231344794

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344794 se solicita evaluación farmacológica para talazoparib cápsula por 0,1 mg (Talzenna®) para en la indicación *“en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada”*. El principio activo en cápsula con concentraciones de 1 mg y 0.25 mg tiene aprobada la indicación: *“... monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal”*. Adicionalmente solicita la aprobación de la nueva concentración, información para prescribir versión LLD_Col_USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v1.0 e inserto versión LL-PLD_LLD_Col_USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v1.0.

Como soporte presenta el estudio clínico en curso NCT03395197 (Talapro 2) de fase 3, doble ciego, que incluye 805 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron asignados aleatoriamente para recibir talazoparib más enzalutamida (n=402) o placebo más enzalutamida (n= 403), el estudio incluyó dos cohortes, la cohorte 1 incluyó pacientes no seleccionados para el estado HRR y la cohorte 2 se restringió a pacientes con mutaciones relacionadas a la reparación por recombinación homóloga (HRR). Como resultado principal, con fecha de corte de datos del 16 de Agosto de 2022, se informa que la mediana de sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS) no se ha alcanzado (IC del 95%: 27,5 a NR) en el grupo de talazoparib más enzalutamida (mediana de duración del seguimiento de 24,9 meses) y de 21,9 meses (IC del 95%: 16,6 a 25,1) en el grupo de placebo más enzalutamida (mediana de duración del seguimiento de 24,6 meses). El HR estratificado observado para la rPFS evaluada por revisión central independiente cegada (BICR) en la población de la cohorte 1 fue de 0,627 (IC del 95%: 0,506 a 0,777; p<0,0001).

A la fecha del análisis intermedio se han presentado 156 muertes (38,8%) en el grupo de talazoparib más enzalutamida y 174 muertes (43,2%) en el grupo de placebo más enzalutamida; la madurez general de sobrevida global (SG) fue del 41%. Los resultados interinos de SG no cruzaron el límite de eficacia preespecificado. El HR estratificado observado (talazoparib más enzalutamida versus placebo más enzalutamida) para la SG basado en 330 muertes fue de 0,837 (IC del 95 %: 0,674, 1,040; valor de p unilateral: 0,0537)

a favor de talazoparib más enzalutamida. La mediana de SG para los participantes que recibieron talazoparib más enzalutamida fue NR (IC del 95 %: 37,3, NR) en comparación con 38,2 meses (IC del 95 %: 34,1, 43,1 en los participantes que recibieron placebo más enzalutamida). La probabilidad de supervivencia a los 36 meses fue mayor para los participantes que recibieron talazoparib más enzalutamida 0,581 (IC del 95 %: 0,526, 0,631) en comparación con los participantes que recibieron placebo más enzalutamida 0,525 (IC del 95 %: 0,467, 0,579).

Se presentaron eventos adversos (EAs) serios relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 en 17% de los que recibieron talazoparib y en 3% de los pacientes que recibieron placebo. En cuanto a los EAs de especial interés se ha presentado un caso de síndrome mielodisplásico y uno de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes que recibieron talazoparib más enzalutamida. Se notificó embolismo pulmonar en 3% de los pacientes (n=10; grado 3 en 9 pacientes) en el grupo de talazoparib más enzalutamida y en el <1% de los pacientes (todos grados 3) en el grupo de placebo más enzalutamida. El 19 % de los pacientes del grupo de talazoparib más enzalutamida y el 12 % de los pacientes del grupo de placebo más enzalutamida experimentaron efectos adversos que condujeron a la discontinuación permanente del tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas en los desenlaces reportados por los pacientes (PRO). Se encontraron diferencias en las puntuaciones para el estado de salud general/QoL, fatiga, náuseas/vómitos, disnea y la pérdida de apetito favorecieron al grupo de placebo más enzalutamida sobre talazoparib más enzalutamida, que no superan la mínima diferencia clínicamente importante.

El interesado también aporta metaanálisis que informa que la terapia con inhibidores PARP versus el estándar de tratamiento se asoció con SG y sobrevida libre de progresión (SLP) más largas en comparación con el estándar de tratamiento en pacientes con mCRPC independientemente de variantes relacionadas a la reparación por recombinación homóloga u otro estado de mutación genética. Otro metaanálisis de ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la combinación de inhibidores de PARP con los inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos (ARSI) para el tratamiento de primera línea en el escenario mCRPC; para la síntesis se incluyeron 3 ensayos clínicos: PROPEL, MAGNITUDE y TALAPRO-2, en los análisis se informa HR combinado de 0,62 (IC 95%: 0,53 – 0,72; $p < 0.001$ para la rPFS y de 0,84 (IC 95%: 0,72 – 0,98; $p = 0.020$) para SG.

La Sala considera que evidencia de moderada certeza muestra que talazoparib en asociación con enzalutamida en comparación de placebo más enzalutamida produce en pacientes con mCRPC efecto en variable subrogada (rPFS), cuya magnitud es de relevancia clínica incierta, datos intermedios no encuentran diferencia estadísticamente significativa en SG, se presentan más efectos adversos de especial interés y de importancia clínica y diferencias desfavorables en las evaluaciones de calidad de vida que

no superan la mínima de importancia clínica. Lo anterior, permite considerar que el beneficio es no sustancial y que el balance beneficio riesgo es incierto y recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que incluya mayor tiempo de seguimiento del estudio en curso NCT03395197 (Talapro 2) que contribuya a disminuir la incertidumbre. Adicionalmente, debido a que la cohorte 1 incluyó pacientes con estado desconocido de HRR, la posible relevancia clínica del efecto en rPFS es aún más incierta en pacientes sin alteraciones en los genes de reparación del daño del ADN involucrados en la reparación por recombinación homóloga (HRR).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado incluir los siguientes textos en el ítem de interacciones:

Interacciones

Efecto de otros inhibidores de la P-gp

Los datos de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados indicaron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de un inhibidor de la P-gp, itraconazol 100 mg dos veces al día, con una dosis única de talazoparib 0,5 mg, aumentó la exposición total a talazoparib (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) en aproximadamente un 56 % y un 40 %, respectivamente, en relación con una dosis única de talazoparib 0,5 mg administrada en monoterapia. El análisis farmacocinético (FC) poblacional también ha mostrado que el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp aumentó la exposición a talazoparib en un 45 %, en relación con la administración de talazoparib en monoterapia.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp (incluidos, entre otros, amiodarona, carvedilol, claritromicina, cobicistat, darunavir, dronedarona, eritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir, propafenona, quinidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir y verapamilo). Si la administración concomitante con un inhibidor potente de la P-gp no se puede evitar, se debe reducir la dosis de Talzenna (ver sección 4.2).

Inductores de la P-gp

Los datos de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados indicaron que la administración concomitante de una dosis única de talazoparib 1 mg con múltiples dosis diarias de un inductor de la P-gp, rifampicina 600 mg, administrado de forma concomitante 30 minutos antes de talazoparib en el día de administración de talazoparib, la C_{max} de talazoparib aumentó en un 37 %, aproximadamente, mientras que el AUC_{inf} no se vio afectado en relación a una dosis única de talazoparib 1 mg administrado en monoterapia. Este hecho se debe probablemente al efecto neto de inducción e inhibición de la P-gp por la rifampicina bajo las condiciones de ensayo del estudio de interacción farmacológica. No se requieren ajustes de dosis de

talazoparib cuando se administra de forma concomitante con rifampicina. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de otros inductores de la P-gp sobre la exposición a talazoparib. Otros inductores de la P-gp (incluidos, entre otros, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a talazoparib.

Inhibidores de la BCRP

El efecto de los inhibidores de la BCRP en la FC de talazoparib no se ha estudiado *in vivo*. La administración concomitante de talazoparib con inhibidores de la BCRP puede aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la BCRP (incluidos, entre otros, curcumina y ciclosporina). Si no se puede evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de la BCRP, se debe controlar al paciente para detectar un potencial aumento de las reacciones adversas.

Efecto de los agentes reductores de ácido

El análisis FC poblacional indica que la administración concomitante de agentes reductores de ácido, incluidos los inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos H2 u otros fármacos reductores de ácido no tuvo un impacto significativo en la absorción de talazoparib.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 CAVERJECT 20 MCG

Expediente : 19954356
Radicado : 20221066060 / 20231325374
Fecha : 07/12/2023
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.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009098 emitido mediante Acta No. 16 de 2022 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión basada en CDSv5.0_03Dic2021_v1, allegado mediante radicado No. 20221066060

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221066060 / 20231325374 se presenta respuesta al Auto No. 2023009098 emitido mediante Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.9.8. para alprotadil polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable con 20 mcg por ml (Caverject®) en la indicación “Tratamiento y diagnóstico de la disfunción eréctil masculina”. En el mencionado Auto se requirió justificar la utilidad del medicamento a la luz del estado del arte.

En la respuesta, el interesado presenta la importancia epidemiológica de la disfunción eréctil y señala que no se ha cuestionado la eficacia, seguridad y perfil beneficio/riesgo de alprostadil para el diagnóstico y tratamiento de la disfunción eréctil. La Sala considera que alprostadil es una terapia de segunda línea cuando los tratamientos no farmacológicos y orales no han funcionado o están contraindicados. Por lo anterior, recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la indicación: Alprostadil puede hacer parte de las herramientas diagnósticas de la disfunción eréctil masculina y es terapia de segunda línea cuando los tratamientos no farmacológicos y orales no han funcionado o están contraindicados en pacientes con disfunción eréctil masculina.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

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 Vasculogénica, 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.

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®.

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 y 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.

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).

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.

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 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

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

3.1.9.2 ENALAPRIL 5MG

Expediente : 40113
Radicado : 20241185352
Fecha : 24/07/2024
Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S.

Concentración: Cada tableta contiene enalapril 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Hipertensión esencial, hipertensión renovascular y falla cardíaca congestiva.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, para el medicamento Enalapril 5mg, en las indicaciones: *“Hipertensión esencial, hipertensión renovascular y falla cardíaca congestiva”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Hipertensión

La dosificación inicial es de 5 hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente. Enalapril se administra una vez al día. En la hipertensión leve, la dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina aldosterona muy activo (p. ej. hipertensión renovascular, sal y/o depleción de volumen, descompensación cardíaca, o hipertensión grave) pueden experimentar una caída excesiva de la presión arterial después de la dosis inicial. En estos

pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos y el inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Un tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede resultar en una depleción de volumen y un riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con enalapril. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico. La dosis habitual de mantenimiento es 20 mg al día. La dosis máxima de mantenimiento es 40 mg al día.

Insuficiencia cardíaca/Disfunción ventricular izquierda asintomática

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática, enalapril se usa junto con diuréticos, y si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2,5 mg y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si no se produce hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con enalapril, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta la dosis de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente.

Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas.

Deben adoptarse precauciones especiales en los pacientes con insuficiencia renal o que estén tomando diuréticos. Se deben vigilar cuidadosamente la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con enalapril, porque ha habido casos de hipotensión y (más raramente) de insuficiencia renal consiguiente. En pacientes tratados con diuréticos, si es posible, se debe disminuir la dosis de estos antes de iniciar el tratamiento con enalapril. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de enalapril no significa que la hipotensión vuelva a aparecer durante el tratamiento prolongado con enalapril, y no impide el uso continuado del medicamento. También se debe vigilar el potasio sérico y la función renal.

Insuficiencia renal

En general, deben prolongarse los intervalos entre las dosis de enalapril y/o reducirse la posología.

Aclaramiento de creatinina (CrCl) [ml/min]	Dosis inicial [mg/día]
30 < CrCl < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg en los días de diálisis

El enalaprilato es dializable. Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosificación a la respuesta de la presión arterial del paciente.

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe adecuarse a la función renal del paciente de edad avanzada.

Población pediátrica

Hay limitada experiencia en ensayos clínicos sobre el uso de enalapril en población pediátrica hipertensa.

Para los pacientes que puedan tragar los comprimidos, la dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg en pacientes de 20 a < 50 kg y de 5 mg en pacientes de 50 kg enalapril, se administra una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de 20 a < 50 kg y 40 mg en pacientes de 50 kg.

No se recomienda enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m², ya que no hay datos disponibles.

Los alimentos no afectan la absorción de enalapril

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o antecedentes de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema idiopático o hereditario. Embarazo y lactancia. Enalapril no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones

Hipotensión Arterial Sintomática

Los síntomas de hipotensión han sido raros en pacientes con hipertensión no complicada. En pacientes hipertensos tratados con enalapril, la hipotensión es más probable si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, debido, por ejemplo, a tratamiento previo con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, la cual es más probable en aquellos pacientes con mayores

grados de insuficiencia cardíaca, que reciben dosis altas de diuréticos del asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de enalapril y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, se debe poner al paciente en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para continuar el tratamiento con enalapril generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, enalapril puede ocasionar un descenso adicional de la presión. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de enalapril.

Estenosis Aórtica/Cardiomiopatía Hipertrófica

Como con todo vasodilatador, inhibidores de la ECA deben ser administrados con precaución a pacientes con obstrucción en el sistema de flujo del ventrículo izquierdo.

Deterioro de la función renal

En algunos pacientes, la aparición de hipotensión al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede deteriorar algo más la función renal. En esas circunstancias, se han observado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores y/o menos frecuentes de enalapril. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único, se han observado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, usualmente reversible al suspender el tratamiento. Esos aumentos son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes sin indicios de enfermedad renal preexistente han presentado aumentos generalmente leves y transitorios de la urea sanguínea y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético. En esos casos puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de enalapril.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Se han reportado raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En esos casos, se debe suspender de inmediato la administración de enalapril y vigilar

adecuadamente al paciente hasta asegurarse de que los síntomas han cedido por completo antes de dar de alta al paciente.

Aun cuando en los casos en donde la hinchazón de la lengua sea la única comprometida y sin señal de peligro respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada cuando el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides no sea suficiente.

En muy raros casos se han reportado casos fatales debidos a angioedema asociado con edema de la laringe o edema de la lengua. Pacientes con infección en la lengua, glotis o laringe son más propensos a experimentar obstrucción de la vía respiratoria, especialmente aquellos con historia de operación de las vías aéreas. Si el edema afecta la lengua, la glotis o la laringe puede llegar a provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, la cual debe incluir solución de epinefrina al 1:1,000 (0.3 a 0.5 mL) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar la vía aérea.

Pacientes de raza negra que han recibido inhibidores de la ECA han sido reportados con alta incidencia de angioedema comparado con pacientes de las otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico por otras causas pueden hallarse en mayor riesgo de presentarlo al ser tratados con un inhibidor de la ECA. Pacientes que reciben coadministración de inhibidores de la ECA y terapia de inhibidores de la calcineurina (mTOR - Mecanismo objetivo de la rapamicina) (ej: temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden presentar mayor riesgo de angioedema.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros

En raros casos, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilácticas que han puesto en peligro su vida. Esas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración del inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Pacientes en hemodiálisis

Han ocurrido reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej., AN 69®) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Tos

Durante el empleo de inhibidores de la ECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es seca, persistente, y cesa al suspender el tratamiento. Se debe considerar esa posibilidad en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, el enalapril bloquea la formación secundaria de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. Si se produce

hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hiperkalemia

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona, epleronona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de sal con contenido de potasio especialmente en pacientes con deterioro renal, pueden llevar a un aumento significativo en el potasio sérico. La hiperkalemia puede causar arritmias serias, algunas veces fatales.

Si el uso concomitante de enalapril y alguno de los productos mencionados anteriormente se cree apropiado, se deben entonces usar con cuidado y con monitoreos frecuentes del potasio sérico.

Hipoglicemia

Pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que comienzan a utilizar inhibidores de la ECA, deben ser informados de monitorear la hipoglicemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado.

Empleo en niños

La seguridad y efectividad de enalapril tabletas han sido establecidas en pacientes pediátricos hipertensos desde 1 mes hasta 16 años de edad. El uso de tabletas de enalapril en estos grupos de edad está soportado por evidencia de estudios controlados y adecuados de enalapril tabletas en pacientes pediátricos y adultos también como por publicaciones sobre pacientes pediátricos.

En un estudio farmacocinético de dosis múltiples en 40 pacientes hipertensos pediátricos excluyendo neonatos, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado. Luego de una administración oral de Enalapril la farmacocinética fue similar en estos pacientes y comparable al valor histórico en adultos.

En un estudio clínico que involucró 110 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 y 16 años de edad, los pacientes que pesaron menos de 50 kg recibieron 0.625 o 2.5 o 20 mg de enalapril diariamente y los pacientes que pesaron más de 50 kg recibieron 1.25, o 5 o 40 mg de enalapril diariamente. La administración de enalapril una vez al día disminuyó la presión arterial en una función dosis-dependiente. La eficacia antihipertensiva dosis-dependiente de Enalapril fue consistente en todos los subgrupos (edad, género, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas 0.625mg y 1.25 mg, correspondiente a un promedio de 0.02 mg/ kg diarios, no ofreció eficacia antihipertensiva consistente. La máxima dosis estudiada fue 0.58 mg/kg (40 mg) una vez al día. En este estudio, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado.

El perfil de experiencias adversas para pacientes pediátricos no es diferente del visto en pacientes adultos.

Enalapril tabletas no está recomendado en neonatos ni en pacientes pediátricos con una rata de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1.73m², no se tienen datos disponibles.

Sistema renina-angiotensina

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo – Lactancia:

Empleo durante el embarazo

No se recomienda usar enalapril durante el embarazo. Si se detecta éste durante el tratamiento, se debe suspender lo más pronto posible la administración de enalapril, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre. En un estudio epidemiológico retrospectivo, los hijos de madres que habían tomado un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo parecen haber incrementado el riesgo de malformaciones congénitas comparadas con las madres no expuestas a inhibidores de la ECA. El número de casos de defectos de nacimientos es pequeño y los hallazgos del estudio no se han repetido.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante ese periodo se ha asociado con trastornos fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hiperkalemia y/o hipoplasia craneal. Ha habido casos de oligohidramnios, que representa probablemente una disminución de la función renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. Si se usa enalapril, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos sobre el embrión y el feto no parecen ocurrir cuando la exposición intrauterina al inhibidor de la ECA se limita al primer trimestre.

En los raros casos en que se considere indispensable el uso de un inhibidor de la ECA durante el embarazo, se deben realizar exámenes en serie por ultrasonografía para determinar las condiciones intra-amnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración de enalapril, a menos que se considere que es indispensable para salvar la vida de la madre. Sin embargo, tanto las pacientes como los médicos deben tener presente que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles.

Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres tomaron enalapril durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperkalemia. El enalapril, que pasa a través de la placenta, ha sido extraído de la sangre de recién nacidos por diálisis

peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente también se puede extraer por transfusión de intercambio.

Madres en período de lactancia

El enalapril es excretado con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Se debe tener precaución si se administra enalapril a una madre lactante.

Nuevas reacciones adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes: Mareos, Visión borrosa, Tos, Náuseas, Astenia.

Frecuentes: Depresión, Cefalea, síncope, trastorno del gusto, Dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia, Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), Disnea, Diarrea, dolor abdominal, Erupción, hipersensibilidad/ angioedema: se ha comunicado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, Fatiga, Hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica

Poco frecuentes: Anemia incluyendo anemia aplásica y hemolítica), Hipoglucemia, Confusión, nerviosismo, insomnio, Somnolencia, parestesia, vértigo, Acúfenos, Palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo, Rubefacción, hipotensión ortostática, Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma, Íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, Diaforesis, prurito, urticaria, alopecia, Calambres musculares, Disfunción renal, fallo renal, proteinuria, Impotencia, Malestar general, fiebre, Aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia.

Raras: Neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes, Alteraciones del sueño, problemas de sueño, Fenómeno de Raynaud, Infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica / neumonía eosinofílica, Estomatitis/ ulceración aftosa, glositis, Insuficiencia hepática, hepatitis hepatocelular o colestásica, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia), Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma, Oliguria, Ginecomastia, Aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

Muy raras: Angioedema intestinal

Frecuencia no conocida: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis,

prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Nuevas interacciones:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio en sangre

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio en sangre (por ejemplo, heparina, medicamentos con trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los medicamentos mencionados anteriormente se considera necesario, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril. Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril. Otros medicamentos antihipertensivos El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de enalapril con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes

El uso concomitante de determinadas especialidades farmacéuticas anestésicas, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse disminuido por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2. La coadministración de AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y se debe tener en consideración vigilar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y después periódicamente.

Oro

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluyendo enalapril.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos

Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Inhibidores de neprilisina

Los pacientes en tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA y un inhibidor de neprilisina (p. ej. sacubitrilo, racecadotril) pueden tener un mayor riesgo de angioedema. El uso concomitante de enalapril con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede incrementar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con enalapril. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de

hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

Enalapril puede administrarse sin peligro concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 HIDROXIDO DE ALUMINIO + HIDROXIDO DE MAGNESIO + CARBONATO DE CALCIO + SIMETICONA

Expediente : 19980718
Radicado : 20181024571 / 20231226208
Fecha : 24/08/2023
Interesado : LABORATORIOS BREMYMG S.A.S

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica de los principios activos Hidróxido de aluminio 6,54 g + Hidróxido de magnesio 30% (6,8 g) + Carbonato de calcio (8,2 g) + Simeticona 30% (0,5 g) en forma farmacéutica suspensión oral.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos **HIDROXIDO DE ALUMINIO + HIDROXIDO DE MAGNESIO, CARBONATO DE CALCIO + SIMETICONA** en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de suspensión oral contienen hidróxido de aluminio 6,54 g + hidróxido de magnesio 6,8 g + carbonato de calcio 8,2 g + simeticona 0,5 g

Forma farmacéutica:

Suspensión oral

Indicaciones:

Antiácido, Antiflatulento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.
Administración concomitantemente con tetraciclinas.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia o enfermedad renal en etapa terminal (insuficiencia renal) o hipofosfatemia, u otros pacientes con hipermagnesemia o una dieta restringida en magnesio. Aliente a estos pacientes a consultar con sus equipos de atención antes del uso sin receta de estos productos antiácidos. En pacientes con insuficiencia renal, dosis tan bajas como 4 gramos/día de carbonato de calcio pueden conducir a un aumento de los niveles de calcio. El hidróxido de magnesio no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal a menos que se controlen de cerca sus niveles séricos de magnesio y otros parámetros metabólicos. Deberá evitarse el uso prolongado de antiácidos en pacientes que tienen insuficiencia renal.

En general, se deben evitar los antiácidos que contienen carbonato de calcio en pacientes con hipercalcemia por cualquier causa, incluida, entre otras, hipercalcemia de malignidad (enfermedad neoplásica) o hiperparatiroidismo. La ingestión prolongada de grandes dosis de carbonato de calcio puede producir hipercalcemia. En pacientes con insuficiencia renal, dosis tan bajas como 4 gramos por día de carbonato de calcio pueden provocar hipercalcemia, lo que los predispone a desarrollar el síndrome de leche y alcalinos y calcinosis. Las concentraciones de calcio en la sangre deben controlarse de forma rutinaria en aquellos pacientes que reciben cualquier tratamiento crónico con carbonato de calcio. Si se utiliza carbonato de calcio en pacientes con antecedentes de nefrolitiasis (cálculos renales) o hipercalciuria, la excreción urinaria de calcio y otras pruebas adecuadas deben controlarse periódicamente.

Los pacientes con enfermedades gastrointestinales conocidas o con una enfermedad de úlcera péptica debe consultar a su equipo de atención antes de usar antiácidos como este medicamento. Los pacientes no deben usar la dosis máxima por día durante más de 2 semanas antes de consultar con su equipo de atención.

Los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de prescripción médica, alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su absorción, consulte con su médico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tomando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio pueden causar hipomotilidad del intestino; grandes dosis de este producto pueden provocar o agravar la obstrucción intestinal e íleo en pacientes de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o ancianos.

El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son, por lo tanto, poco frecuentes en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, puede dar lugar a la depleción de fosfato (debido a la unión de aluminio-fosfato) acompañado por aumento de resorción ósea e hipercalciuria con el riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición a largo plazo a dosis altas de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.

Población pediátrica: el uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.

El Hidróxido de aluminio puede ser inseguro en pacientes con porfiria sometidos a hemodiálisis.

Información de excipientes:

Si el producto contiene:

- Metilparabeno y propilparabeno, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías).
- Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar el medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

Cuando se usa ocasionalmente y a las dosis recomendadas, los productos antiácidos parecen ser seguros y efectivos para usar durante el embarazo, siempre que la mujer embarazada no tenga problemas con la disfunción renal. No se han informado efectos adversos con la ingesta de carbonato de calcio o magnesio dentro de las ingestas dietéticas diarias recomendadas para una mujer embarazada. La evidencia epidemiológica durante el embarazo humano no muestra diferencias en los resultados entre embarazos expuestos y no expuestos a la Simeticona, y existe un bajo riesgo de uso como antiflatulento para gases ocasionales porque no se absorbe sistémicamente. Las guías recomiendan un ensayo de modificaciones del estilo de vida como terapia de primera línea para la acidez estomacal y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), seguido de antiácidos. Para los síntomas continuos, se pueden usar antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H2RA) para controlar los síntomas de acidez estomacal durante el embarazo. Los inhibidores de la bomba de protones deben reservarse para los pacientes en los que fracasa la terapia con H2RA.

Lactancia:

Cuando se evita el uso crónico y en dosis altas, el carbonato de calcio; hidróxido de magnesio; los antiácidos de Simeticona son generalmente seguros y compatibles con la

lactancia. La leche materna humana contiene naturalmente calcio y otros minerales. El contenido de calcio de la leche materna está regulado homeostáticamente y la ingesta materna de calcio no parece alterar el contenido de calcio de la leche materna. Con la suplementación materna con magnesio, no parecen ocurrir cambios significativos en las concentraciones de magnesio en la leche materna. No se han informado problemas con el uso de carbonato de calcio o hidróxido de magnesio en el lactante; estos antiácidos no se concentran en la leche materna. Debido al hecho de que la Simeticona no se absorbe sistémicamente, parece poco probable que la Simeticona se excrete en la leche materna; No se han documentado problemas en lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Se prevé que el producto no tenga o tenga una influencia insignificante en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y grupo etario:

Una a dos cucharaditas (5 a 10 ml) de la suspensión después o entre las comidas y al acostarse, o de acuerdo con la recomendación de su médico.

Como en algunos pacientes con úlcera péptica puede variar ampliamente la producción de ácido, el tiempo de vaciado gástrico o sus hábitos alimentarios, por consiguiente, la cantidad y el esquema de la dosis puede variar. Sin embargo, no se debe administrar más de 12 cucharaditas (60 ml) en un período de 24 horas o usar la dosis máxima por más de dos semanas.

No se recomienda este medicamento para niños menores de 12 años ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas relacionadas al Hidróxido de Aluminio:

- El uso concomitante con quinidinas puede elevar los niveles séricos de quinidina y conducir a sobredosis de quinidina. Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos como vitaminas, rifampicina, hidroxyclorequina, antagonistas H2, atenolol, cefdinir, cefpodoxime, 1,2 cloroquina, ciclinas, diflunisal, digoxina, bisfosfonatos, etambutol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), fluoruro de sodio, glucocorticoides, indometacina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, lincosamidas, metoprolol, neurolépticos fenotiazínicos (clorpromazina), penicilamina, propranolol, rosuvastatina, sales de hierro, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos. El escalonamiento de los tiempos de administración del medicamento de interacción y el antiácido durante por lo menos 2 horas (4 horas para las fluoroquinolonas) a menudo ayudará a evitar las interacciones medicamentosas indeseables.

- Se recomienda tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con sulfonato de poliestireno (Kayexalato) debido a los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de la unión de la resina al potasio, alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (reportado con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), y de obstrucción intestinal (reportado con hidróxido de aluminio).
- No se debe administrar concomitantemente con antibióticos que contengan tetraciclinas o sales de tetraciclina.
- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden dar lugar a un aumento de los niveles de aluminio, sobre todo en pacientes que tienen deterioro de la función renal.
- El efecto de la simeticona puede verse disminuido por: suplementos de hierro. Distanciar las tomas 2 horas.

Interacciones medicamentosas relacionado al Hidróxido de Magnesio:

- Debido a la administración de hidróxido de magnesio se produce alcalinización de la orina.
- El uso concomitante con salicilatos puede incrementar la excreción de salicilatos.

Reacciones adversas:

La administración de carbonato de calcio; hidróxido de magnesio; hidróxido de aluminio; y simeticona puede causar hipersecreción gástrica y rebote de ácido. Por esta razón, el componente de carbonato de calcio no es una buena opción para el tratamiento adyuvante de la úlcera péptica. Otras reacciones adversas GI comunes a la terapia con carbonato de calcio incluyen flatulencia, distensión gástrica, estreñimiento y eructos. Si se usa hidróxido de magnesio en pacientes con insuficiencia renal o en dosis altas durante períodos prolongados, se puede producir hipermagnesemia. La hipermagnesemia produce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (provocando anorexia y náuseas). y el sistema neuromuscular (causando una disminución de los reflejos tendinosos profundos y debilidad del músculo esquelético). La hipotensión, la debilidad muscular y los cambios electrocardiográficos pueden ser indicativos de toxicidad por magnesio. Los eventos adversos problemáticos informados con Simeticona son poco frecuentes; los efectos secundarios más comunes y leves incluyen eructos y flatulencias a medida que se eliminan las burbujas de aire y el gas del tracto GI. El fármaco no se absorbe sistémicamente.

Grandes dosis de carbonato de calcio; hidróxido de magnesio; la simeticona puede conducir al desarrollo de hipercalcemia o nefrolitiasis (cálculos renales o cálculos renales) en pacientes susceptibles. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular (miastenia), fatiga, trastornos mentales, polidipsia, poliuria, dolor óseo, nefrocalcinosis, cálculos renales (nefrolitiasis) y, en casos graves, problemas cardíacos. arritmias El síndrome de leche y alcalinos, caracterizado por hipercalcemia y alcalosis metabólica y, si no se trata, puede ocurrir insuficiencia renal durante la terapia prolongada con antiácidos

cálcicos orales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas se notifican con poca frecuencia con el uso de simeticona a las dosis habituales.

La hipofosfatemia, aunque rara, puede ocurrir potencialmente en pacientes durante la terapia crónica con carbonato de calcio si los niveles de fosfato en la dieta son bajos debido a la mala absorción del fosfato de la dieta, ya que el carbonato de calcio se une al fosfato en el intestino.

Condición de venta:
Venta sin fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información farmacológica del producto al presente concepto.

3.1.13.2 POLIETILENGLICOL + BICARBONATO DE SODIO + CLORURO DE SODIO + CLORURO DE POTASIO

Radicado : 20241088058
Fecha : 12/04/2024

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisar solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para los principios activos Polietilenglicol 3350 (105 g) + Bicarbonato de Sodio (1,43 g) + Cloruro de Sodio (2,8 g) + Cloruro de Potasio (0,37 g) en forma farmacéutica polvo para reconstituir a solución oral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos POLIETILENGLICOL + BICARBONATO DE SODIO + CLORURO DE SODIO + CLORURO DE POTASIO en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:
Cada sobre contiene Polietilenglicol 3350 (105 g) + Bicarbonato de Sodio (1,43 g) + Cloruro de Sodio (2,8 g) + Cloruro de Potasio (0,37 g)

Forma farmacéutica:
Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:
Está indicada para realizar una limpieza intestinal completa, previa a una endoscopia, colonoscopia, cirugía de abdomen y/o estudios de imagen con medios de contraste.

Complemento de diagnóstico para la limpieza intestinal previa a una endoscopia, colonoscopia o al enema de bario para el examen radiográfico colorrectal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Obstrucción o perforación intestinal debido a trastornos estructurales o funcionales de la pared del intestino, íleo y condiciones de inflamación aguda del tracto intestinal, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el megacolon tóxico.
- Niños menores de 12 años.
- No debe ser administrado durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Se debe vigilar a los pacientes con deterioro del reflejo de la náusea, inconscientes o semiconscientes, así como pacientes con tendencia a la regurgitación o aspiración durante la administración de la solución, especialmente si es administrada por sonda nasogástrica.

Si el paciente experimenta distensión o dolor abdominal, náusea severa y/o vómito, se debe suspender la administración temporalmente, hasta que las molestias desaparezcan. De igual manera, si se sospecha de una obstrucción intestinal o perforación, se debe realizar estudios apropiados para descartar estas condiciones, antes de su administración.

Debe tenerse cuidado, en caso de diarrea, particularmente en pacientes con mayor riesgo de trastornos del equilibrio hidroelectrolítico (p.ej., edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que toman diuréticos) y se debe considerar el control de electrolitos. Si los pacientes sufren algún síntoma que indique alteraciones en los líquidos/electrolitos (p. ej., edema, dificultades respiratorias, aumento de la fatiga, deshidratación, insuficiencia cardíaca), se interrumpirá el tratamiento de forma inmediata, se determinarán los electrolitos, tratándose adecuadamente cualquier alteración.

Los pacientes con reflejo de emesis deteriorado, pacientes inconscientes o semiinconscientes y pacientes con tendencia a la regurgitación se deben observar durante la administración del medicamento.

Se han notificado casos post-autorización de colitis isquémica, incluida grave, en pacientes tratados con polietilenglicol para la preparación intestinal. El polietilenglicol 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.

El contenido del fluido cuando se reconstituye con agua no reemplaza la ingesta regular de líquidos y se debe mantener una ingesta adecuada de líquidos.

Se recomienda administrar mínimo 2.5 litros y máximo 4 litros de solución.

Antes de cada ingesta revolver nuevamente la misma.

La solución debe mantenerse refrigerada desde que se prepara hasta que se finaliza la ingesta.

Una vez preparada la solución debe utilizarse. Si por cualquier motivo no se utiliza la solución durante las 48 horas siguientes a la preparación, está deberá desecharse.

La absorción de otros medicamentos se puede ver disminuida transitoriamente debido a un aumento del tránsito gastrointestinal inducido por la solución.

Población pediátrica: no recomendado

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de polietilenglicol 3350 en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción indirecta. No debe ser administrado a mujeres en estado de embarazo.

Lactancia

No se esperan efectos en recién nacidos/niños en periodo de lactancia ya que la exposición sistémica de polietilenglicol 3350 en mujeres en periodo de lactancia es insignificante.

Fertilidad

No hay datos disponibles de los efectos de polietilenglicol 3350 en la fertilidad en humanos. No se han observado efectos en la fertilidad en estudios en ratas hembras y machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y grupo etario:

Para una limpieza intestinal completa, deberá tomar de 3 a 4 litros de la solución, hasta que la evacuación líquida sea clara en un tiempo máximo de 4 horas. Tomar un vaso de 250 ml cada 15 minutos (1 litro/hora).

Instrucciones de preparación y uso:

Preparación de la solución: La solución se debe preparar en un recipiente disponible en el hogar con capacidad para cuatro litros, o bien utilizando un recipiente de un litro para cada sobre.

1) Limpiar adecuadamente el recipiente.

2) Abrir los sobres del producto por donde está indicada la línea de corte.

3) Dependiendo las indicaciones de su médico puede preparar la solución de dos maneras:

a. Convencional: Agregar un sobre a un litro de líquido (agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada clara).

b. Bajo volumen: Agregar dos sobres a un litro de líquido (agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada clara).

4) Mezclar el contenido hasta que se diluya totalmente.

Preparación para estudio radiológico o colonoscópico:

Idealmente el paciente debe someterse a ayuno durante aproximadamente 3 a 4 horas previas a la administración de la solución, y en ningún caso se debe dar alimento sólido durante por lo menos 2 horas antes del suministro de la solución. Se administra a un ritmo de 250 ml (un vaso grande de agua) cada 10-15 minutos, hasta que el afluente rectal sea claro, o hasta que toda la preparación haya sido consumida. Es preferible la ingesta rápida de cada porción que la toma continua de pequeñas cantidades. El primer movimiento intestinal ocurre aproximadamente una hora después del inicio de la toma de la solución

Se han empleado dos regímenes de administración.

1. Dosis dividida: Si su procedimiento se realizará en la tarde después de las 11 de la mañana, tome la preparación como dosis dividida.

2. Dosis única: Si su procedimiento se realizará en la mañana antes de las 11 de la mañana, tome la preparación como dosis única el día anterior al examen.

Si la preparación es convencional

Tome la preparación de la siguiente manera:

1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 4 sobres del producto disolviendo el contenido de cada sobre en 1 litro de agua potable moderadamente caliente o bebida saborizada, completando así 4 litros.

2. Agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml cada 20 minutos.

Si la preparación es bajo volumen

Tome la preparación de la siguiente manera:

Para Dosis Única: 4 Sobres en 2lts la noche anterior al examen.

1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 4 sobres de del producto disolviendo el contenido de (2) dos sobres en 1 litro de agua potable moderadamente caliente o alguna bebida clara saborizada a su preferencia, completando así 2 litros. Agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml cada 20 minutos.

2. Tomar los 2 litros entre las 7 y las 10 pm.

NOTA: Es importante que la preparación se debe tomar en el transcurso de 2 a 4 horas la noche anterior al procedimiento acompañado de abundantes líquidos claros.

Para dosis dividida: 2 Sobres en 1litro la noche anterior al examen y 2 sobres en 1 litro el día del examen.

1. El día anterior al examen entre las 7 y las 10 pm, debe preparar 2 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido en 1 litro con agua potable moderadamente caliente o alguna bebida clara saborizada de su preferencia.

2. El día del examen, preparare los otros 2 sobres de NULYTELY disolviendo el contenido en 1 litro de alguna bebida clara saborizada de su preferencia.

NOTA:

Se recomienda antes de cada toma agitar y refrigerar, para luego tomar un vaso de 250 ml. Es importante que la preparación se debe tomar en el transcurso de 2 a 4 horas acompañado de abundantes líquidos claros.

El último vaso tómelo hasta 4 horas antes del procedimiento.

Instrucciones para la ingesta

Se sugiere beber cada vaso de una sola vez, evitando los sorbos que aumentará la distensión abdominal. Una vez finalizada la toma de los 4 litros de la solución, habrá que esperar un período de una hora para que finalice la limpieza del colon. Las deposiciones se irán aclarando y la limpieza del colon estará completa cuando el contenido evacuado sea tan claro como la sustancia ingerida. Una vez reconstituida la solución, mantener refrigerada. Usar en el término de 48 horas. Descártese la porción no usada.

Interacciones:

El principio activo polietilenglicol 3350 aumenta la solubilidad de los medicamentos que son solubles en alcohol y relativamente insolubles en agua. Existe una posibilidad teórica de que la absorción de estos medicamentos se pueda reducir transitoriamente, durante el uso de la solución.

La absorción intestinal de otros medicamentos se puede reducir transitoriamente con el uso concomitante de la solución.

Estudios aislados muestran que disminuye la eficacia con algunos medicamentos administrados concomitantemente (p. ej., antiepilépticos). Por lo tanto, no se deben tomar otros medicamentos oralmente una hora antes o una hora después de tomar la solución.

Puede resultar en un efecto interactivo si se usa con espesantes de alimentos basados en almidón. El ingrediente polietilenglicol contrarresta el efecto espesante del almidón, licuando eficazmente las preparaciones que deben permanecer espesas para las personas con problemas para deglutir.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas relacionadas con el tracto gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia.

Estas reacciones pueden suceder a consecuencia de la expansión del contenido del tracto gastrointestinal y del aumento de la motilidad debido a los efectos farmacológicos del producto.

La diarrea moderada en general remite con la reducción de la dosis.

Listado de reacciones adversas

La frecuencia de estas reacciones adversas es desconocida ya que no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, disnea, y reacciones cutáneas (ver más abajo).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones alérgicas de la piel que incluyen angioedema, urticaria, prurito, erupción cutánea, eritema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación, alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia, hiperpotasemia)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas, dispepsia, distensión abdominal, borborigmi, flatulencia y molestias anorrectales.
Trastornos generales y en el lugar de administración	Edema periférico

Condición de Venta:
Venta con fórmula médica.

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio(s) activo(s) y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma farmacológica 8.1.11.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 AFRIN ULTRA®

Expediente : 20214646
Radicado : 20211228977
Fecha : 29/10/2021
Interesado : BAYER S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición: Cada ml de solución nasal contiene 0.5 mg clorhidrato de oximetazolina

Forma farmacéutica: Solución nasal

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que, el registro del producto pretende su comercialización sin prescripción médica y mediante concepto de Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.9.14, la sala recomendó llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan vasoconstrictores nasales (fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina) de uso tópico con el propósito de evaluar el balance riesgo-beneficio a la luz del estado del arte para definir el grupo etario.

CONCEPTO: Una vez revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que para los productos que contengan vasoconstrictores: fenilefrina, oximetazolina y xilometazolina; solución nasal, la condición de venta libre debe regir para adultos y niños mayores de 6 años de edad, en tanto que para menores de 6 años debe consultarse al médico. En consecuencia, se da cierre al llamado de revisión de oficio.

3.3.2 COMPLEBREZ 6MCG/100 MCG INHALACION PRESURIZADA

Expediente : 20102025
Radicado : 2017079097 / 20181069785
Fecha : 11/04/2018
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS

Composición: Cada aplicación (dosis) contiene: formoterol fumarato dihidrato equivalente a formoterol anhidro 0,0060 mg + budesonida 0,100 mg.

Forma farmacéutica: Aerosol

Indicaciones:

Asma: indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista b de acción prolongada inhalados) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas b2 de acción corta inhalados "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas b2 de acción prolongada inhalados.

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): tratamiento sintomático de pacientes con epoc severa (vef1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018002778 del 25 de enero de 2018, al producto COMPLEBREZ 6MCG/100 MCG INHALACION PRESURIZADA registrado a favor del titular Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 02 de 2017 SEMPB numeral 3.6.4.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la solicitud del interesado, dado que el llamado de revisión de oficio no le aplica.

3.3.3 JARDIANCE DUO® 12.5 mg / 850 mg

Expediente : 20101206
Radicado : 2017073502 / 20181082961
Fecha : 27/04/2018
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5 mg + metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

JARDIANCE DUO® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metforminas coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018002550 del 24 de enero de 2018, al producto JARDIANCE DUO® 12.5 mg / 850 mg registrado a favor del titular BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 02 de 2017 SEMPB numeral 3.6.5.

CONCEPTO: Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018002550 del 24 de enero de 2018, al producto Jardiance DUO® 12.5 mg / 850 mg registrado a favor del titular BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 02 de 2017 SEMPB numeral 3.6.5. El interesado informa que se hizo la revisión de la información por parte de la agencia europea de medicamentos en el año 2016 en la que se concluye que la presentación de amputación en estudios a largo plazo con otros medicamentos del mismo grupo y aun que hay evidencia de un mayor número de casos de amputación en el grupo que recibió canagliflozina no existe evidencia para afirmar o refutar que sea un efecto de clase;

87

Acta No. 14 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adicionalmente, la información sobre la posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores fue incluida en el apartado de advertencias y precauciones especiales. En relación con el riesgo de gangrena de Fournier, la Sala encuentra que la información ya se encuentra incluida para el producto de la referencia. Por lo anterior, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio.

3.3.4 BOLTALKEY 10 MG /2 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20082538
 Radicado : 2017124070 / 20181122929
 Fecha : 20/06/2018
 Interesado : LIMINAL THERAPEUTICS S.A.S.

Composición: Cada 2 ml de solución inyectable contiene ibuprofeno lisinato equivalente a ibuprofeno 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento del cierre del conducto arterioso permeable en bebés prematuros que pesan entre 500 y 1500 gramos, que no tienen más de 32 semanas de gestación y cuando el manejo no es efectivo (ej. Restricciones de fluidos, diuréticos y soportes respiratorios).

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018012151 del 22 de marzo de 2018, al producto BOLTALKEY 10 MG /2 ML SOLUCION INYECTABLE registrado a favor del titular LIMINAL THERAPEUTICS S.A.S., para que ajustara la información de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 19 de 2016 SEMPB numeral 3.6.1, Acta No. 21 de 2016 Segunda parte SEMPB numeral 3.6.1 y Acta No. 04 de 2017 SEMPB numeral 3.12.1.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la solicita el interesado, dado que la advertencia no le aplica, visto que la indicación aprobada es: cierre del ductus arterioso, la cual no requiere manejo prolongado.

3.3.5 DACEPTON® 100 MG / 20 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20104307
 Radicado : 20181121883 / 20191081611
 Fecha : 03/05/2019
 Interesado : EVER NEURO PHARMA GMBH

Composición: Cada 1mL de solución inyectable contiene apomorfina clorhidrato hemihidrato 5,000 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

DACEPTON® (apomorfina solución inyectable), como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la fase "OFF".

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018055170 del 18 de diciembre de 2018, al producto DACEPTON® 100 MG / 20 ML SOLUCION INYECTABLE registrado a favor del titular EVER NEURO PHARMA GMBH, para que ajustara la información de seguridad y eficacia de acuerdo con el Comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la solicitud del interesado, dado que el llamado de revisión de oficio no le aplica.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 LEVOCETIRIZINA DICLOHIDRATO

Expediente : 20226435
Radicado : 20221077164
Fecha : 04/05/2022
Interesado : FARMET DISTRIBUCIONES S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar sobre la dosis para niños de 6 años, de acuerdo con:

En el concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM numeral 3.1.13.1, aparece:

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Presentación en Tabletas (...)

Niños de 6 a 11 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg al día, preferiblemente en la noche. Solo si la tableta esta ranurada para fraccionar la dosis.

Niños de 2 a 6 años

Para los niños de 2 a 6 años no es posible ajustar la dosis con la formulación de tabletas. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de Levocetirizina (...)

- En este caso, ¿cuál de las dos dosis presentadas anteriormente es la recomendada para un niño de 6 años?
- En dosificación y grupo etario en posología para esa misma acta en la presentación de suspensión oral y en la presentación jarabe para la población pediátrica para niños de 6 años ¿Cuál es la recomendada en las presentaciones mencionadas?

CONCEPTO: Una vez revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 SEM numeral 3.1.13.1, en el sentido de indicar que, la posología para niños de 6 años para las formas farmacéuticas tabletas, suspensión oral y jarabe, es la siguiente:

Presentación en Tablet

Población pediátrica

Niños de >6 a 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg al día, preferiblemente en la noche. Solo si la tableta esta ranurada para fraccionar la dosis.

Niños de 2 a 6 años

Para los niños de 2 a 6 años no es posible ajustar la dosis con la formulación de tabletas. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de Levocetirizina.

Presentación en suspensión oral

Población pediátrica

Niños de >6 a 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg (10 gotas) dividida en dos tomas de 1.25 (5 gotas) en la mañana y en la noche; no exceder esta dosis.

Niños de 2 a 6 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg (5 gotas); no exceder esta dosis.

Aunque existen algunos datos clínicos disponibles en niños de 6 meses a 12 años no son suficientes para avalar la administración de Levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Presentación en jarabe

Población pediátrica

Niños de >6 a 12 años:

La dosis usual es de 2.5 mg (5 ml) una vez en la noche o 1.25 mg (2.5ml) dos veces al día; no exceder esta dosis.

Niños de 2 años a 6 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg (2.5 ml); no exceder esta dosis.

Siendo las 16:00 del día 12 de noviembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual