



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 20 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 09 y 13 DE OCTUBRE DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 23 DE OCTUBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

Profesional Especializado del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas
de la Comisión Revisora

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 16 de 2020 SEM
Acta No. 17 de 2020 SEM
Acta No. 18 de 2020 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. RINAID® AZ

Expediente : 20171036
Radicado : 20191200413 / 20201127768
Fecha : 24/07/2020
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada 100 g de la Suspensión contiene 0,05 g de Furoato de Mometasona + 0,140 g de Azelastina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica intermitente y persistente en adultos y niños mayores de 2 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Furoato de Mometasona, a la Azelastina o a cualquier componente de la formulación. Infección nasal no tratada o cirugía nasal reciente.

Precauciones y advertencias

El Furoato de Mometasona en forma de Spray Nasal, no se recomienda en pacientes que cursen con infecciones severas localizadas en las vías aéreas superiores. Se pueden presentar infecciones por *Candida albicans* a nivel oral, nasal o de la faringe, en estos casos se debe interrumpir el tratamiento. En algunos casos la inmunosupresión puede dar lugar a una mayor susceptibilidad a una infección grave y a enfermedades transmisibles (por ejemplo, varicela y sarampión). Se debe evitar el uso en pacientes con tuberculosis activa o latente o con infecciones no tratadas, ya que aumenta el riesgo de empeoramiento de la infección. Se debe aconsejar al paciente que, si observa signos o síntomas de infección severa como fiebre, dolor facial o dental severo persistente, unilateral, edema orbitario o periorbitario o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente debe consultar inmediatamente a su médico. En los estudios clínicos raramente se ha reportado perforación del tabique nasal, los pacientes que lleven un tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona en forma de Spray Nasal, deben ser valorados periódicamente en busca de cambios en la mucosa nasal. También se conocen casos en los cuales la cicatrización por úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal reciente se dificulta, por lo cual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes. Durante la terapia prolongada con corticosteroides intranasales, han sido reportados casos de aumento de la presión intraocular y cataratas. A los pacientes que cambien de una terapia corticoide sistémica a una terapia tópica con Furoato de Mometasona en Spray Nasal, se les debe advertir ante la posible aparición de síntomas asociados a la suspensión de corticosteroides sistémicos, como pueden ser artralgias, mialgias, depresión y/o astenia. Puede ocurrir supresión adrenal o hipercortisolismo, el riesgo aumenta con dosis más altas de las recomendadas por períodos prolongados. En pacientes con susceptibilidad conocida a la supresión suprarrenal con corticoides, no se recomienda el uso de Furoato de Mometasona en periodos postquirúrgicos y en momentos de estrés. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad, en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento. Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales.

Reacciones adversas

Asociados y reportados con el uso de antihistamínicos (Azelastina corhidrato): Puede generar depresión del SNC y así alterar las habilidades físicas o mentales, los pacientes deben ser advertidos de no realizar tareas que requieran estado de alerta (como operar maquinaria o conducir).

Por su contenido glucocorticoide (Furoato de Mometasona): Supresión adrenal: Al exceder la dosis recomendada o en individuos muy sensibles, puede causar hipercortisolismo o supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA). Aunque estos casos son raros, la supresión del eje HPA puede derivar en crisis adrenal. Así mismo, la suspensión debe hacerse gradual y cuidadosamente. Existe reporte de casos de muerte en pacientes asmáticos durante y después de su migración de un esteroide sistémico a uno inhalado dada la insuficiencia adrenal. Cicatrización de heridas retardada: No usar corticosteroides nasales en pacientes con úlceras septales nasales recientes, cirugía nasal o trauma nasal hasta que no haya curación de heridas.

Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como rash, prurito, angioedema y sibilancias, de presentarse, debe suspenderse el uso del producto.

Inmunosupresión: El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infecciones secundarias, enmascarar infecciones agudas (incluyendo las causadas por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas. Efectos nasales locales: Existe reporte de perforación de septo nasal, epistaxis, irritación e infección nasal y/o de faringe. La terapia debe ser suspendida si hay indicios de infección.

Enfermedad Ocular: Se ha reportado glaucoma, cataratas y aumento de la presión ocular con el uso de corticosteroides nasales inhalados. Debe considerarse examen ocular de rutina en pacientes con cambios visuales reportados.

Interacciones

El Furoato de Mometasona se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450/3A4, por tanto es de esperarse que inhibidores de esta enzima, como el Ketoconazol, aumenten las concentraciones plasmáticas del Furoato de Mometasona.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Tópica nasal

Dosificación y grupo etario

Intranasal: Un Spray en cada fosa nasal dos veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006125 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.4.3, en el sentido de presentar estudios que soportan la asociación en las concentraciones propuestas, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201127768

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.4.3 y de acuerdo con los estudios presentados., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 g de la Suspensión contiene 0,05 g de Furoato de Mometasona + 0,140 g de Azelastina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones

Tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica intermitente y persistente moderada a severa en adultos y niños mayores de 2 años en quienes no se haya obtenido una respuesta satisfactoria con el corticoide solo

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Furoato de Mometasona, a la Azelastina o a cualquier componente de la formulación. Infección nasal no tratada o cirugía nasal reciente.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias

El Furoato de Mometasona en forma de Spray Nasal, no se recomienda en pacientes que cursen con infecciones severas localizadas en las vías aéreas superiores. Se pueden presentar infecciones por *Candida albicans* a nivel oral, nasal o de la faringe, en estos casos se debe interrumpir el tratamiento. En algunos casos la inmunosupresión puede dar lugar a una mayor susceptibilidad a una infección grave y a enfermedades transmisibles (por ejemplo, varicela y sarampión). Se debe evitar el uso en pacientes con tuberculosis activa o latente o con infecciones no tratadas, ya que aumenta el riesgo de empeoramiento de la infección. Se debe aconsejar al paciente que, si observa signos o síntomas de infección severa como fiebre, dolor facial o dental severo persistente, unilateral, edema orbitario o periorbitario o si los síntomas empeoran después de haber mejorado inicialmente debe consultar inmediatamente a su médico. En los estudios clínicos raramente se ha reportado perforación del tabique nasal, los pacientes que lleven un tratamiento prolongado con Furoato de Mometasona en forma de Spray Nasal, deben ser valorados periódicamente en busca de cambios en la mucosa nasal. También se conocen casos en los cuales la cicatrización por úlceras nasales, cirugía nasal o traumatismo nasal reciente se dificulta, por lo cual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes. Durante la terapia prolongada con corticosteroides intranasales, han sido reportados casos de aumento de la presión intraocular y cataratas. A los pacientes que cambien de una terapia corticoide sistémica a una terapia tópica con Furoato de Mometasona en Spray Nasal, se les debe advertir ante la posible aparición de síntomas asociados a la suspensión de corticosteroides sistémicos, como pueden ser artralgias, mialgias, depresión y/o astenia. Puede ocurrir supresión adrenal o hipercortisolismo, el riesgo aumenta con dosis más altas de las recomendadas por períodos prolongados. En pacientes con susceptibilidad conocida a la supresión suprarrenal con corticoides, no se recomienda el uso de Furoato de Mometasona en periodos postquirúrgicos y en momentos de estrés. Se han presentado reacciones de hipersensibilidad, en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento. Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales.

Reacciones adversas

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asociados y reportados con el uso de antihistamínicos (Azelaestina corhidrato): Puede generar depresión del SNC y así alterar las habilidades físicas o mentales, los pacientes deben ser advertidos de no realizar tareas que requieran estado de alerta (como operar maquinaria o conducir).

Por su contenido glucocorticoide (Furoato de Mometasona): Supresión adrenal: Al exceder la dosis recomendada o en individuos muy sensibles, puede causar hipercortisolismo o supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA). Aunque estos casos son raros, la supresión del eje HPA puede derivar en crisis adrenal. Así mismo, la suspensión debe hacerse gradual y cuidadosamente. Existe reporte de casos de muerte en pacientes asmáticos durante y después de su migración de un esteroide sistémico a uno inhalado dada la insuficiencia adrenal. Cicatrización de heridas retardada: No usar corticosteroides nasales en pacientes con úlceras septales nasales recientes, cirugía nasal o trauma nasal hasta que no haya curación de heridas.

Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad como rash, prurito, angioedema y sibilancias, de presentarse, debe suspenderse el uso del producto.

Inmunosupresión: El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la incidencia de infecciones secundarias, enmascarar infecciones agudas (incluyendo las causadas por hongos), prolongar o exacerbar infecciones virales o limitar la respuesta a vacunas. Efectos nasales locales: Existe reporte de perforación de septo nasal, epistaxis, irritación e infección nasal y/o de faringe. La terapia debe ser suspendida si hay indicios de infección.

Enfermedad Ocular: Se ha reportado glaucoma, cataratas y aumento de la presión ocular con el uso de corticosteroides nasales inhalados. Debe considerarse examen ocular de rutina en pacientes con cambios visuales reportados.

Interacciones

El Furoato de Mometasona se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450/3A4, por tanto es de esperarse que inhibidores de esta enzima, como el Ketoconazol, aumenten las concentraciones plasmáticas del Furoato de Mometasona.

Vía de administración: Tópica nasal

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y grupo etario

Intranasal: Un Spray en cada fosa nasal dos veces al día. hasta por un tiempo máximo de 14 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.1.4.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir allegados en cuanto a la indicación y posología y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. SALICILATO DE METILO 12% + MENTOL 1%

Expediente : 20186416
Radicado : 20201132619
Fecha : 31/07/2020
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S – Retycol S.A.S

Composición:

Cada 100 g de aerosol continene 12 g de Salicilato de Metilo + 1 g de L-mentol

Forma farmacéutica: Aerosol

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Salicilato de Metilo y Mentol está indicado para el alivio local, sintomático de los dolores musculares y articulares como: lumbagias, tortícolis, pequeñas lesiones deportivas y de sobreesfuerzo como: esguinces leves, contusiones, torceduras leves, calambres musculares.

Salicilato de Metilo: tiene una acción de los salicilatos. Este es absorbido a través de la piel y es aplicado en diluciones, linimentos o ungüentos para el dolor de lumbago, ciática, condiciones reumáticas.

Mentol: es aplicado en la piel para dilatar los vasos, causando una sensación fría seguida de un efecto analgésico. Es usado en dolores de cabeza, dolores reumáticos y neuralgia en forma de linimentos o ungüentos.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en caso de alergia a salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.

Precauciones y advertencias:

No aplicar sobre ojos, mucosas ni piel herida o quemada.

- Utilizar con precaución en niños menores de 7 años.
- Está contraindicada en caso de alergia a salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.
- No utilizar sobre piel con heridas, irritada o quemada.
- Evitar el contacto con las mucosas y los ojos.
- Evitar la exposición solar de la zona tratada tras la aplicación del medicamento, no aplicar en grandes extensiones del cuerpo, ni con vendajes oclusivos, ni con calor. Debido a que se podría aumentar la absorción de las sustancias activas a través de la piel.
- No ingerir, si se ingiere se puede producir un cuadro de toxicidad

Reacciones adversas:

Leves y poco frecuentes: dermatitis, urticaria, erupción vesicular. Estos síntomas desaparecen generalmente al suspender el tratamiento.

Muy raras: sensibilización alérgica, quemaduras (en caso de hipersensibilidad grave o de aplicación bajo vendaje oclusivo). Se debe suspender inmediatamente la utilización del medicamento.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mentol: puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis por contacto.

La ingesta de cantidades significativas de mentol causa síntomas similares a la ingesta de Alcanfor, incluyendo severos dolores abdominales, náuseas, vómito, vértigo, ataxia, somnolencia y coma.

Salicilato de Metilo: sobre los 30 ml puede ser fatal, pero la dosis por debajo de los 4 ml puede causar la muerte a los infantes.

Intoxicación por salicilatos puede ocurrir después de la ingestión o aplicación tópica de salicilato de metilo.

Interacciones:

No utilizar de manera excesiva o crónica, además tener utilizar con precaución en personas con tratamiento con Warfarina, debido a que puede potenciar el efecto anticoagulante de la Warfarina después de la administración tópica de Salicilato de Metilo. Es decir aumenta el riesgo de hemorragia.

No se recomienda el uso de este medicamento simultáneo con otros medicamentos de uso tópico que contengan analgésicos tópicos y rubefacientes, debido a que puede potenciar el efecto.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplique tres o cuatro veces al día. Aplíquela abundantemente en los músculos y las articulaciones, realice suaves masajes.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica sin fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de Registro Sanitario

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Composición:

Cada 100 g de aerosol continene 12 g de Salicilato de Metilo + 1 g de L-mentol

Forma farmacéutica: Aerosol

Indicaciones:

El Salicilato de Metilo y Mentol está indicado para el alivio local, sintomático de los dolores musculares y articulares en pacientes de 12 años y mayores en casos de: lumbagias, tortícolis, pequeñas lesiones deportivas y de sobreesfuerzo como: esguinces leves, contusiones, torceduras leves, calambres musculares.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en caso de alergia a salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.

Consulte con un profesional de la salud antes de usar este producto durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

No aplicar sobre ojos, mucosas ni piel herida o quemada.

- Utilizar con precaución en niños menores de 7 años.
- Está contraindicada en caso de alergia a salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.
- No utilizar sobre piel con heridas, irritada o quemada.
- Evitar el contacto con las mucosas y los ojos.
- Evitar la exposición solar de la zona tratada tras la aplicación del medicamento, no aplicar en grandes extensiones del cuerpo, ni con vendajes oclusivos, ni con calor-debido a que se podría aumentar la absorción de las sustancias activas a través de la piel.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **No ingerir, si se ingiere se puede producir un cuadro de toxicidad**
- **Aplicar con precaución en pacientes asmáticos**

Reacciones adversas:

Leves y poco frecuentes: dermatitis, urticaria, erupción vesicular. Estos síntomas desaparecen generalmente al suspender el tratamiento.

Muy raras: sensibilización alérgica, quemaduras (en caso de hipersensibilidad grave o de aplicación bajo vendaje oclusivo). Se debe suspender inmediatamente la utilización del medicamento.

Mentol: puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis por contacto.

La ingesta de cantidades significativas de mentol causa síntomas similares a la ingesta de Alcanfor, incluyendo severos dolores abdominales, náuseas, vómito, vértigo, ataxia, somnolencia y coma.

Salicilato de Metilo: sobre los 30 ml puede ser fatal, pero la dosis por debajo de los 4 ml puede causar la muerte a los infantes.

Intoxicación por salicilatos puede ocurrir después de la ingestión o aplicación tópica de salicilato de metilo.

Interacciones:

No utilizar de manera excesiva o crónica, además tener utilizar con precaución en personas con tratamiento con Warfarina, debido a que puede potenciar el efecto anticoagulante de la Warfarina después de la administración tópica de Salicilato de Metilo. Es decir aumenta el riesgo de hemorragia.

No se recomienda el uso de este medicamento simultáneo con otros medicamentos de uso tópico que contengan analgésicos tópicos y rubefacientes, debido a que puede potenciar el efecto.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplique tres o cuatro veces al día. Aplíquela abundantemente en los músculos y las articulaciones, realice suaves masajes.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 13.1.9.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2. IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 140 MG

Expediente : 20175245
Radicado : 20191257305
Fecha : 20/12/2019 / 25/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 140 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y advertencias:

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, 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 fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y seis estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001 y PCYC-1127-CA) que incluyeron 1200 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas y trombocitopenia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1200)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	18	1
	Neumonía*†	16	10
	Infección de la piel*	14	3
	Infección del tracto urinario	10	2
	Sinusitis*	10	1
	Sepsis*†	5	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	21	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	1	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	8	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	31	1
	Hematomas*	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	12	5
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	39	3
	Náuseas	25	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	13	<1
	Estomatitis*	12	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	31	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	30	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgia	14	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	15	1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 7% de los pacientes.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA[®], el 64% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA[®] (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA[®] en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA[®]- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 4 años de 1177 pacientes (LLC/LLCP n = 807 y LCM n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 45 meses y el 70% y 40% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses y el 31% y 14% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3) y 8% (año 3-4). La incidencia para el período de 4 años fue 10%.

Datos de post-comercialización

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia
Reacción adversa	
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{\max} y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{\max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A.

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores leves del CYP3A 	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores moderados del CYP3A 	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día 	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none"> Otros inhibidores potentes del CYP3A Posaconazol a dosis altas^b 	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas ^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
--	--	--

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, no es probable que IMBRUVICA® tenga alguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 11-may-2019
- Información para Prescribir Versión 11-may-2019

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

En cuanto al Estudio de Bioequivalencia In vivo *CLL1022* en condiciones de ayuno “para evaluar la bioequivalencia de un comprimido de 140 mg de ibrutinib en comparación con la cápsula de *IMBRUVICA* de 140 mg”

1. **Allegar la información correspondiente a los Apendices mencionados en el folio 474 y 277 para que reposen en el expediente incluyendo: protocolo del estudio, carta de aprobación del comité de ética y copia del formato de consentimiento informado, concentraciones plasmáticas de ibrutinib medidas en cada sujeto en cada uno de los tiempos de muestreo, los resultados de los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto, las curvas concentración sanguínea individuales en escala lineal/lineal y escala log/lineal, informe bioanalítico, la validación de la metodología bioanalítica y el 20% de los cromatogramas del estudio y de la validación de la metodología bioanalítica.**
2. **Allegar el certificado de Análisis de producto Test y Referencia, incluyendo la prueba de potencia (assay).**
3. **Indicar el tamaño del lote del producto test L0509594A y aclarar si se trata de un lote industrial o piloto.**
4. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto test evaluado en el estudio *CLL1022* es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
5. **Indicar la potencia o poder estadístico del estudio. Indicar el porcentaje de extrapolación (%).**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. En el folio 242 se indica que **“El proceso de fabricación fue transferido de ***** a Catalent, KC, MO, Estados Unidos, que también es el centro de fabricación comercial. Los lotes de los comprimidos de 560 y 140 mg evaluados en los estudios fundamentales de BE, fueron fabricados en Catalent.”** Por favor allegar el soporte técnico y legal donde se evidencie que el lote del producto test empleado en el estudio CLL1022 fue fabricado en Catalent.

7. Dado que el producto farmacéutico que se presenta para su registro es fabricado en Cilag AG, Suiza y el producto test evaluado en los estudios de Bioequivalencia (BE) en Catalent, KC, MO, Estados Unidos (Según lo descrito en el dossier), allegar información que soporte que la modificación del sitio de manufactura no tiene impacto en los datos farmacocinéticos, por ejemplo pruebas de disolución desarrollados en el medio de rutina con demostración de similaridad de los perfiles de disolución entre el biolote y un lote fabricado en el sitio nuevo sitio de manufactura, el soporte de la transferencia de tecnología y validación del proceso de manufactura entre las plantas Catalent, KC, MO, Estados Unidos y Cilag AG, Hochstrasse 201 Schaffhausen, 8200, Suiza.

8. Por favor aclarar la relación entre Catalent, USA (declarado en el estudio de Bioequivalencia como fabricante), Janssen Cilag (titular y patrocinador del estudio) y CILAG A.G., Suiza (Fabricante presentado en la solicitud de Registro sanitario)

Adicionalmente, la Sala solicita se debe incluir en advertencias y precauciones:

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5.2. **IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 280 MG**

Expediente : 20175248
Radicado : 20191257325
Fecha : 20/12/2019 / 25/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 280 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y advertencias:

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardiacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardiacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, 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 fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y seis estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001 y PCYC-1127-CA) que incluyeron 1200 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1200)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	18	1
	Neumonía*†	16	10
	Infección de la piel*	14	3
	Infección del tracto urinario	10	2
	Sinusitis*	10	1
	Sepsis*†	5	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	21	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	1	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	8	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	31	1
	Hematomas*	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	12	5

Acta No. 20 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	39	3
	Náuseas	25	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	13	<1
	Estomatitis*	12	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	31	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	30	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgia	14	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	15	1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 7% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA[®], el 64% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA[®] (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA[®] en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA[®]- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
	Disminución del apetito	16	2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41
Erupción cutánea*		29	5
Prurito		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
	Diarrea	36	10
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
	Hematomas*	41	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	12	0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 4 años de 1177 pacientes (LLC/LLCP n = 807 y LCM n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 45 meses y el 70% y 40% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses y el 31% y 14% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3) y 8% (año 3-4). La incidencia para el período de 4 años fue 10%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{max} y $AUC_{0-último}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA[®], evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A.

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA [®] el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Voriconazol• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Otros inhibidores potentes del CYP3A• Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA [®] . Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA [®] a

Acta No. 20 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





		140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas ^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, no es probable que IMBRUVICA® tenga alguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto Versión 11-may-2019
- Información para Prescribir Versión 11-may-2019

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

En cuanto a los perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Allegar los certificados de análisis de los lotes L0509594, L0508005, L0508003 y L0508006 incluyendo la prueba de potencia.**
2. **Indicar el fabricante de los lotes L0508005, L0508003.**
3. **Indicar el tamaño de los lotes L0508005, L0508003 empleados en el estudio In Vitro. Indicar si corresponden a lotes piloto o escala industrial.**
4. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto evaluado en el estudio In Vitro es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
5. **Con fines de Bioequivalencia presentar la validación de la metodología analítica, con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
6. **Allegar los datos primarios de disolución para los 12 comprimidos utilizados en cada uno de los perfiles de disolución presentados: en medio HCl 0.1N, pH 4.5, pH 6.8 y con Surfactante.**
7. **Allegar el 20% de los cromatogramas correspondientes al estudio In Vitro.**
8. **Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final de los radicados: 20191257305, 20191257321. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.**

Adicionalmente, la Sala considera se debe incluir en advertencias y precauciones:

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes

3.1.5.3. IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 420 MG

Expediente : 20175249
Radicado : 20191257332
Fecha : 20/12/2019 / 25/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 420 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y advertencias:

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardiacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardíacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, 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 fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y seis estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001 y PCYC-1127-CA) que incluyeron 1200 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1200)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	18	1
	Neumonía*†	16	10
	Infección de la piel*	14	3
	Infección del tracto urinario	10	2
	Sinusitis*	10	1
	Sepsis*†	5	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	21	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	1	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	8	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	31	1
	Hematomas*	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	12	5

Acta No. 20 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	39	3
	Náuseas	25	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	13	<1
	Estomatitis*	12	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	31	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	30	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgia	14	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	15	1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 7% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA[®], el 64% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA[®] (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA[®] en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA[®]- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
	Disminución del apetito	16	2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41
Erupción cutánea*		29	5
Prurito		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
	Diarrea	36	10
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
	Hematomas*	41	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	12	0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 4 años de 1177 pacientes (LLC/LLCP n = 807 y LCM n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 45 meses y el 70% y 40% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses y el 31% y 14% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3) y 8% (año 3-4). La incidencia para el período de 4 años fue 10%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{\max} y $AUC_{0-\text{último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{\max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{\max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, apreptant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA[®], evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A.

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA [®] el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Voriconazol• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Otros inhibidores potentes del CYP3A• Posaconazol a dosis altas^b	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA [®] . Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA [®] a

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



		140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	• Voriconazol • Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	• Posaconazol a dosis altas ^b	140 mg una vez al día
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, no es probable que IMBRUVICA® tenga alguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto Versión 11-may-2019
- Información para Prescribir Versión 11-may-2019

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

En cuanto a los perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Allegar los certificados de análisis de los lotes L0509594, L0508005, L0508003 y L0508006 incluyendo la prueba de potencia.**
2. **Indicar el fabricante de los lotes L0508005, L0508003.**
3. **Indicar el tamaño de los lotes L0508005, L0508003 empleados en el estudio In Vitro. Indicar si corresponden a lotes piloto o escala industrial.**
4. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto evaluado en el estudio In Vitro es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
5. **Con fines de Bioequivalencia presentar la validación de la metodología analítica, con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
6. **Allegar los datos primarios de disolución para los 12 comprimidos utilizados en cada uno de los perfiles de disolución presentados: en medio HCl 0.1N, pH 4.5, pH 6.8 y con Surfactante.**
7. **Allegar el 20% de los cromatogramas correspondientes al estudio In Vitro. Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final de los radicados: 20191257305, 20191257321. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.**

Adicionalmente, la Sala considera que se debe incluir en advertencias y precauciones:

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes

3.1.5.4. IMBRUVICA® TABLETAS RECUBIERTAS 560 MG

Expediente : 20175246
Radicado : 20191257321
Fecha : 20/12/2019 / 25/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 560 mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:

IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y advertencias:

Eventos relacionados con sangrado

Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.

Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.

No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones

Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos e ictericia) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias

Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardiacas

Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardíaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardíaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardiacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial

Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR

IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea

En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, 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 fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y seis estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001 y PCYC-1127-CA) que incluyeron 1200 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1200)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	18	1
	Neumonía*†	16	10
	Infección de la piel*	14	3
	Infección del tracto urinario	10	2
	Sinusitis*	10	1
	Sepsis*†	5	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	3	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	21	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	1	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	8	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	31	1
	Hematomas*	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	12	5

Acta No. 20 de 2020 SEM

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	39	3
	Náuseas	25	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	13	<1
	Estomatitis*	12	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	31	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	30	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgia	14	1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	15	1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 5% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 7% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 1200 pacientes tratados con IMBRUVICA[®], el 64% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor ($\geq 5\%$) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA[®] (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA[®] en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA[®] con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA[®]- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
	Disminución del apetito	16	2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
	Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41
Erupción cutánea*		29	5
Prurito		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
	Diarrea	36	10
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
	Hematomas*	41	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	12	0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 4 años de 1177 pacientes (LLC/LLCP n = 807 y LCM n = 370) tratados con IMBRUVICA®. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 45 meses y el 70% y 40% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses y el 31% y 14% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3) y 8% (año 3-4). La incidencia para el período de 4 años fue 10%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados ($< 0.01\%$).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

† Incluye eventos con resultado fatal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A

La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición (C_{max} y $AUC_{0-último}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o potentes ($n = 19$) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A

En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la C_{max} y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A.

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor ^a
Neoplasias malignas de célula B	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores leves del CYP3A 	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores moderados del CYP3A 	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día 	140 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none"> Otros inhibidores potentes del CYP3A Posaconazol a dosis altas^b 	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



		140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	<ul style="list-style-type: none">• Voriconazol• Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día	280 mg una vez al día.
	<ul style="list-style-type: none">• Posaconazol a dosis altas^b	140 mg una vez al día
	<ul style="list-style-type: none">• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días), reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

^a Monitorizar las reacciones adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado.

^b Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA®.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, no es probable que IMBRUVICA® tenga alguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P-gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o con obinutuzumab para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib.

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas

Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto Versión 11-may-2019
- Información para Prescribir Versión 11-may-2019

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

En cuanto al Estudio de Bioequivalencia In vivo CLL1021 en condiciones de ayuno “Para evaluar la Bioequivalencia entre un comprimido de 560 mg de ibrutinib con cuatro cápsulas de IMBRUVICA de 140 mg” se solicita al interesado:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Aclarar como se demuestra la Bioequivalencia (BE) de ibrutinib Tableta 560mg (producto test) comparado con IMBRUVICA 140MG capsula (referencia; administrado como 4 capsulas de 140mg) si la media geométrica (GMR) para Cmax no se encontró dentro del rango de aceptación convencional 80.00 a 125.00%, por lo tanto no es posible aplicar el enfoque de ampliación de rangos para IFAs altamente variables y el estudio no demuestra Bioequivalencia para este parámetro farmacocinético.**
2. **Allegar certificado de Análisis de producto Test y Referencia, incluyendo la prueba de potencia (assay).**
3. **Indicar el tamaño del lote del producto test L0508006 y aclarar si se trata de un lote industrial o piloto.**
4. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto test evaluado en el estudio CLL1021 es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
5. **Se solicita al interesado allegar la información correspondiente a los Apendices mencionados en el folio 398 y 277 para que reposen en el expediente incluyendo: protocolo del estudio, carta de aprobación del comité de ética y copia del formato de consentimiento informado, concentraciones plasmáticas de ibrutinib medidas en cada sujeto en cada uno de los tiempos de muestreo, los resultados de los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto, las curvas concentración sanguínea individuales en escala lineal/lineal y escala log/lineal, la validación de la metodología bioanalítica y el 20% de los cromatogramas del estudio y de la validación de la metodología bioanalítica.**
6. **En el folio 242 se indica que *“El proceso de fabricación fue transferido de **** a Catalent, KC, MO, Estados Unidos, que también es el centro de fabricación comercial. Los lotes de los comprimidos de 560 y 140 mg evaluados en los estudios fundamentales de BE, fueron fabricados en Catalent.”* Por favor allegar el soporte técnico y legal donde se evidencie que el lote del producto test empleado en el estudio CLL1021 fue fabricado en Catalent.**
7. **Dado que el producto farmacéutico que se presenta para su registro es fabricado en Cilag AG, Suiza y el producto test evaluado en los estudios de Bioequivalencia (BE) en Catalent, KC, MO, Estados Unidos (Según lo descrito en el dossier), allegar información que soporte que la modificación del sitio de**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manufactura no tiene impacto en los datos farmacocinéticos, por ejemplo pruebas de disolución desarrollados en el medio de rutina con demostración de similaridad de los perfiles de disolución entre el biolote y un lote fabricado en el sitio nuevo sitio de manufactura, el soporte de la transferencia de tecnología y validación del proceso de manufactura entre las plantas Catalent, KC, MO, Estados Unidos y Cilag AG, Hochstrasse 201 Schaffhausen, 8200, Suiza.

8. Por favor aclarar la relación entre Catalent, USA (declarado en el estudio de Bioequivalencia como fabricante), Janssen Cilag (titular y patrocinador del estudio) y CILAG A.G., Suiza (Fabricante presentado en la solicitud de Registro sanitario)

En cuanto al Estudio Clínico CLL1019 para *“determinar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de ibrutinib administrado en un comprimido de 560 mg”*

9. Allegar la composición y el contenido calórico de la comida administrada en el Tratamiento B (en condiciones de Alimentación).
10. Allegar la información correspondiente a los Apendices mencionados en el folio 342 con fin de que repose en el expediente, incluyendo protocolo del estudio, copia del formato de consentimiento informado, concentraciones plasmáticas de ibrutinib medidas en cada sujeto en cada uno de los tiempos de muestreo, las curvas concentración sanguínea individuales en escala lineal/lineal y escala log/lineal, la validación de la metodología bioanalítica.

Adicionalmente, la Sala considera se debe incluir en advertencias y precauciones:

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5.5. ENZALIX®

Expediente : 20179084
Radicado : 20201071180
Fecha : 07/04/2020 // 21/07/2020
Interesado : Laboratorios La Sante S.A

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprc).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-crpc) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (tdp), en estadio funcional ecog 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico psadt 10 meses.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas. Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar Enzalutamide Capsulas a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes que incluyen, entre otros, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, el riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que disminuyen el umbral de convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan convulsiones debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Ha habido informes raros de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) en pacientes que reciben cápsulas de enzalutamida. El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). Se recomienda la interrupción de las cápsulas de enzalutamida en pacientes que desarrollan PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos.

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y puede conducir a la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes al iniciar el tratamiento con enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si los ajustes de dosis no pueden realizarse fácilmente en función de la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta con warfarina y anticoagulantes similares a la cumarina. Si la cápsula de enzalutamida se administra conjuntamente con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se debe realizar un monitoreo adicional de la Relación Internacional Normalizada (INR).

Insuficiencia renal

Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se ha estudiado enzalutamida en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática grave

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un aumento de la vida media de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionada con una mayor distribución de tejido. La relevancia clínica de esta observación sigue siendo desconocida. Sin embargo, se anticipa un tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo para el inicio y la disminución de la inducción enzimática, pueden aumentar.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) III o IV, excepto si la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \geq 45%, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta si se prescribe la cápsula de enzalutamida en estos pacientes.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluido el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar las cápsulas de enzalutamida.

Usar con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de Enzalutamide Capsulas con quimioterapia citotóxica. La administración conjunta de enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso; sin embargo, no puede excluirse un aumento en la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

Excipientes

Enzalutamide Capsulas contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones hipersensibles

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas que incluyen, entre otros, edema de lengua, edema de labios y edema faríngeo con enzalutamida.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

ÓRGANOS SISTEMAS	O	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Poco frecuente	Leucopenia, neutropenia
		No conocida*	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune		No conocida*	Edema de la lengua, edema de labios, edema faríngeo.
Trastornos psiquiátricos		Frecuente	Ansiedad
		Poco frecuente	Alucinaciones visuales
		Muy frecuente	Cefalea
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de las piernas inquietas
		Poco frecuente	Trastorno cognitivo, convulsiones
		No conocida*	Síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardíacos		No conocida*	Prolongación del QT
Trastornos vasculares		Muy frecuente	Sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales		No conocida*	Náuseas, vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Piel seca, prurito
		No conocida*	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Frecuente	Fracturas**
		No conocida*	Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del sistema reproductivo y de mama		Frecuente	Ginecomastia
Trastornos generales y del sitio de administración		Muy frecuente	Astenia, adinamia
Lesiones, envenenamiento y procedimientos complicaciones		Frecuente	Caídas
*Reportes espontáneos de la experiencia post-comercialización			
**Incluye todas las fracturas con la excepción de fracturas patológicas			

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten las exposiciones a enzalutamida Inhibidores de CYP2C8

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP2C8 juega un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del gemfibrozil inhibidor potente de CYP2C8 (600 mg dos veces al día) a sujetos masculinos sanos, el AUC de enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 77% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 19%. Los inhibidores fuertes (p. Ej., Gemfibrozilo) del CYP2C8 deben evitarse o usarse con precaución durante el tratamiento con enzalutamida. Si los pacientes deben ser administrados conjuntamente con un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 juega un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida. Tras la administración oral del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el AUC de enzalutamida aumentó en un 41% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no se modificó. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 27%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no volvió a cambiar. No es necesario ajustar la dosis cuando Enzalutamide Capsule se administra conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.

Inductores CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral de CYP2C8 moderado y rifampicina inductora potente de CYP3A4 (600 mg una vez al día) a sujetos masculinos sanos, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneció sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando la cápsula de Enzalutamida se administra conjuntamente con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos.
Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera la interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a un efecto clínico perdido o reducido. También existe el riesgo de una mayor formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden inducirse incluyen CYP3A en el hígado y el intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'- difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs – glucurónido

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enzimas conjugadas). La proteína de transporte P-gp también puede ser inducida, y probablemente también otros transportadores, p. proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han demostrado que la enzalutamida es un inductor fuerte de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración conjunta de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP en pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución del 86% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 56% en el AUC de S-warfarina (Sustrato de CYP2C9) y una disminución del 70% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19).

UGT1A1 puede haber sido inducido también. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, la cápsula de enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg / m² por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó en un 12% [relación media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767, 1,02)] mientras que la C_{máx} disminuyó en un 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan mediante el metabolismo o el transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y los ajustes de dosis no se realizan fácilmente en función de la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben evitarse o usarse con precaución. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Los grupos de medicamentos que pueden verse afectados incluyen, entre otros:

- Analgésicos (por ejemplo, fentanilo, tramadol).
- Antibióticos (por ejemplo claritromicina, doxicilina)
- Agentes anticancerígenos (por ejemplo cabazitaxel)
- Anticoagulantes (por ejemplo, acenocumarol, warfarina).
- Antiepilépticos (por ejemplo carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valpróico)
- Betabloqueantes (por ejemplo bisoprolol, propanolol)
- Bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo diltiazem, felodipina, nifedipina, nifedipina, varapamilo)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Glucósidos cardiacos (por ejemplo digoxina)
- Corticosteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisona)
- Antivirales contra el VIH (por ejemplo indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (por ejemplo, diazepam, midazolam, zolpidem).
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (por ejemplo atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (por ejemplo levotiroxina)

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: 160 mg en una sola dosis.

Grupo Etario: Hombres

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica sin fines de Registro Sanitario

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

- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo* aprobado en el protocolo No. ENZA/082/15 Ver. 0.0, en el cual se realizó la determinación del analito enzalutamida en condición de ayuno.**
- **Allegar soporte que demuestre que el centro que desarrollo las etapas clínica y analítica del estudio, Quest Life Sciences Pvt, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de estas durante el estudio. Indicar además, como se garantizó la confidencialidad de los sujetos participantes del estudio y de los resultados obtenidos.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar copia del certificado de calidad del estándar interno: enzalutamida D6, lote VL/D-445.**
- **Alegar 20% de los cromatogramas originales de la validación (área, tiempo de retención, fecha de inyección, identificación de muestra, etc) incluir las hojas de secuencia de inyección y *System Suitability*.**
- **Allegar 20% de los cromatogramas originales y completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, identificación de muestra, etc) de la valoración del analito enzalutamida en las muestras de plasma humano.**
- **Presentar los resultados de la evaluación de los parámetros farmacocinéticos $ASC_{0-\infty}$ (área bajo la curva de 0 a infinito), K_{el} (constante de eliminación) y $T_{1/2}$ (vida media) del medicamento test: enzalutamida 40mg cápsula dura de BDR Pharmaceuticals International Pvt.**

3.1.5.6. XTANDI 80 MG TABLETAS

Expediente : 20178073
Radicado : 20201054626
Fecha : 09/03/2020
Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.
Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión (. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI.

El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común.

Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) \geq 45%, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia. Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico.

Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multiresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]).

Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1 Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

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

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054626
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201054626

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

3.1.5.7. XTANDI® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20178076
Radicado : 20201054672
Fecha : 09/03/2020
Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI. El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la Warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal: Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave: Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente: Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho;

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión: En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas. En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses. El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica; En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multiresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios in vivo han

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]). Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



=2, tras lo cual se reanuda la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 40 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054672
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201054672

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BRULIVA®

Expediente : 20186412
Radicado : 20201132592
Fecha : 31/07/2020
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S

Composición:

- Cada mL contiene 10 mg de Escitalopram
- Cada mL contiene 20 mg de Escitalopram

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo

Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao (imao).

Ansiedad paradójica. Está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones: posible interacción con cocaína. Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.
- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($=1/10$), frecuente ($=1/100$, <10), poco frecuente ($=1/1000$, $=100$), rara ($=1/10000$, $=1000$), muy rara ($=10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Muy frecuente (=1/10)	Frecuente (=1/100, <10)	Poco frecuente (=1/1000, =100)	Rara (=1/10000, =1000)	Desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)
Trastornos de la sangre y linfáticos					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones anafilácticas	
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Disminución del apetito, incremento del apetito			Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, crisis de hechos	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión	Agresión, despersonalización, alucinaciones, hechos relacionados con el	Manía, Comportamiento y pensamientos suicidas ¹

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres		suicidio (ver apartado 4.4.)	
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, Convulsiones
Trastornos oculares			Midriasis, alteraciones visuales.		
Trastornos auditivos y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Arritmia ventricular incluida torsade de pointes.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Sinusitis, bostezos	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)		
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Incremento de la sudoración	Urticaria, alopecia, rash, prurito		Equimosis, angioedemas
Trastornos músculo-esqueléticos del tejido conectivo y óseo		Artralgia, mialgia			
Trastornos					Retención

A



renales y urinarios					urinaria
Trastornos de sistema reproductor y la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Hombres: priapismo, galactorrea
Trastornos generales y en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		
Investigaciones		Aumento de peso	Disminución de peso		Pruebas de función hepática alteradas

¹ Se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con Escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4)

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs:

Inquietud psicomotora/acatisia y anorexia.

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación

Acta No. 20 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos efectos son de leves a moderados y auto limitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram.

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada. Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos. Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Hemorragia

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram.

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos (> 65 años de edad)

La dosis inicial son 5 mg una vez al día. Dependiendo de cómo el paciente responda a la dosis se puede incrementar hasta 10 mg diarios.

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes ancianos.

Niños y adolescentes (<18 años)

Escitalopram UR no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida (CL" menor a 30 ml/min.)

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida.

Metabolizadores lentos de la CYP2C 19

En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg.
Escitalopram UR se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos.

Episodios depresivos mayores

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un período de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico y se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha evaluado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y el tratamiento puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse regularmente. El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben reevaluarse regularmente.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de Registro Sanitario

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

Composición:

- Cada mL contiene 10 mg de Escitalopram
- Cada mL contiene 20 mg de Escitalopram

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao (imao) y pimozida.

Está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo.

Precauciones y advertencias:

Ansiedad paradójica.

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

posible interacción con cocaína. Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre

- Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.
- Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente.
- Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($=1/10$), frecuente ($=1/100$, <10), poco frecuente ($=1/1000$, $=100$), rara ($=1/10000$, $=1000$), muy rara ($=10000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Muy frecuente (=1/10)	Frecuente (=1/100, <10)	Poco frecuente (=1/1000, =100)	Rara (=1/10000, =1000)	Desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)
Trastornos de la sangre y linfáticos					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones anafilácticas	
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Disminución del apetito, incremento del apetito			Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, crisis de hechos	Bruxismo, agitación, nerviosismo, crisis de angustia, estado de confusión	Agresión, despersonalización, alucinaciones, hechos relacionados con el	Manía, Comportamiento y pensamientos suicidas ¹

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Disminución de la libido: hombres y mujeres. Anorgasmia: mujeres		suicidio (ver apartado 4.4.)	
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, Convulsiones
Trastornos oculares			Midriasis, alteraciones visuales.		
Trastornos auditivos y del laberinto			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Arritmia ventricular incluida torsade de pointes.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Sinusitis, bostezos	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal)		
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Incremento de la sudoración	Urticaria, alopecia, rash, prurito		Equimosis, angioedemas
Trastornos músculo-esqueléticos del tejido conectivo y óseo		Artralgia, mialgia			
Trastornos					Retención

A



renales y urinarios					urinaria
Trastornos de sistema reproductor y la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Hombres: priapismo, galactorrea
Trastornos generales y en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		
Investigaciones		Aumento de peso	Disminución de peso		Pruebas de función hepática alteradas

¹ Se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con Escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4)

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado para la clase terapéutica de los ISRSs:

Inquietud psicomotora/acatisia y anorexia.

Prolongación del intervalo QT:

Durante el periodo postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca.

Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento:

La suspensión del tratamiento con ISRS/IRSN (particularmente si se realiza de forma brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos efectos son de leves a moderados y auto limitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda que se debería reducir la dosis gradualmente al suspender el tratamiento con escitalopram.

Fracturas óseas:

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles:

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un ISRS y han iniciado tratamiento con estos IMAO. En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico.

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida):

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada. Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El antibiótico linezolid es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debería darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica.

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina):

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT:

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos con escitalopram y otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir que exista un efecto aditivo de escitalopram y tales medicamentos. Por tanto está contraindicado la administración concomitante de escitalopram junto con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT como es el caso de antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Medicamentos serotoninérgicos:

La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo:

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (e.j. antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano:

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de ISRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Hemorragia:

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram.

Alcohol:

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Poblaciones especiales:

Pacientes ancianos (> 65 años de edad)

La dosis inicial son 5 mg una vez al día. Dependiendo de cómo el paciente responda a la dosis se puede incrementar hasta 10 mg diarios.

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes ancianos.

Niños y adolescentes (<18 años):

Escitalopram UR no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida (CL " menor a 30 ml/min.)

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida.

Metabolizadores lentos de la CYP2C 19

En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg. Escitalopram UR se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos.

Episodios depresivos mayores:

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un período de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia:

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social:

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico y se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha evaluado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y el tratamiento puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse regularmente. El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual.

El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

Trastorno de ansiedad generalizada:

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben reevaluarse regularmente.

Trastorno obsesivo-compulsivo:

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.10.0.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. SYNTHROID® 137 MCG

Expediente : 20027722
Radicado : 20191033968 / 20191093110 / 20191244917 / 20201150324
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 137 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020028272, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.13; adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.2. SYNTHROID® 175 MCG

Expediente : 20031721
Radicado : 20191033951 / 20191093083 / 20191244869 / 20201150430
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 175 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020028269, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.14., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.3. SYNTHROID® 200 MCG

Expediente : 20031838
Radicado : 20191033962 / 20191093070 / 20191244876 / 20201150403
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 200 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020028270, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.15., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.4. SYNTHROID® 25 MCG

Expediente : 19930427
Radicado : 20191057213 / 20191093077 / 20191244883 / 20201149860
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 25 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027941, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.16., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.5. SYNTHROID® 50 MCG

Expediente : 19930428
Radicado : 20191057218 / 20191093097 / 20191244891 / 20201146391
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 50 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027941, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.17., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.6. SYNTHROID® 88 MCG

Expediente : 19930430
Radicado : 20191057199 / 20191093104 / 20191244894 / 20201146771
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 88 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027504, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.18., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.7. SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS

Expediente : 19930429

Radicado : 20191057238 / 20191093109 / 20191222052 / 20201146413

Fecha CR : 02/09/2020

Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Fabricante : Knoll LLC

Composición: Cada tableta contiene 75 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027357, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.19., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.8. SYNTHROID 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19930431
Radicado : 20191057230 / 20191093086 / 20191245950 / 20201071194 /
20201146777
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 100 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027505, con el fin de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.20., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.9. SYNTHROID 112 MCG TABLETAS

Expediente : 19930432
Radicado : 20191057224 / 20191093090 / 20191244907 / 20201149887
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 112 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020027942, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.21., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.10. SYNTHROID 125 MCG TABLETAS

Expediente : 19930433
Radicado : 20191057244 / 20191093098 / 20191245958 / 20201071197 / 20201149901
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 125 µg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020028040, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.22, ; adicional aceptar los perfiles de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante.

3.1.7.11. SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS

Expediente : 19930434
Radicado : 20191058445 / 20191093103 / 20191222055 / 20191245946 /
20201150397
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Knoll LLC

Composición Cada tableta contiene 150 µg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020028271, con el fin de que se reponga la Resolución impugnada y en su lugar se dicte una que apruebe la modificación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.23., adicional aceptar los perfiles de disolución para la adición del fabricante Abbvie con domicilio en Sligo- Irlanda (manufacturador del granel) y Abbvie con domicilio en Barcelonata Puerto Rico (envasador).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recuerda que para facilitar la evaluación de los documentos puestos a su consideración y evitar retrasos en la resolución de los tramites, las solicitudes deben ser claras, completas, ordenadas y precisas (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar revisión de los demás aspectos de calidad relacionados en el trámite de modificación de fabricante

3.1.7.12. VAROXRED 15 MG

Expediente : 20129727
Radicado : 2017092442 / 20181241408 / 20201101283
Fecha CR : 23/07/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011122 emitido mediante Acta No. 04 de 2017 segunda parte, numeral 3.1.7.29, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2017 segunda parte, numeral 3.1.7.29 para la concentración de 15mg, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto VAROXRED 15 mg (Rivaroxabán Tabletas recubiertas) fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India.

Adicionalmente, no se recomienda aprobar la concentración de 2.5mg por cuanto el interesado no dio respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2017 segunda parte, numeral 3.1.7.29.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.13. DUTASTERIDA 0.5 MG + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4 MG CÁPSULAS

Expediente : 20177501
Radicado : 20201039860
Fecha CR : 31/08/2020
Interesado : Exeltis S.A / Astropharma S.A.S
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.5 mg de Dutasterida + 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

- **Aclarar el rol de ZENTIVA Patrocinador de los estudios In Vivo, que adicionalmente aparece como fabricante del producto evaluado (Producto test) en el folio 592. Así mismo aclarar la relación del fabricante Laboratorios Leon Farma, SA reportado en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” con ZENTIVA.**
- **Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrollaron las etapas clínica, analítica y estadística de los estudios In Vivo se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 en el momento del estudio.**
- **Dado que el interesado manifiesta que el producto se comercializa en España, allegar CVL o CPP de comercialización del producto, donde se incluya formula cualicuantitativa.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación de la metodología bioanalítica tanto de tamsulosin (TMO-V6-413) como Dutasterida (DTD-V4-462(R2)).**

En cuanto al estudio In Vivo en condiciones de Ayuno:

- **Aclarar porque solo se tiene en cuenta el CV% de Tamsulosina para el cálculo del tamaño muestral. Allegar el soporte bibliográfico donde se evidencia que el coeficiente de variación intrasujeto es del 19% con el cual fue calculado el tamaño de muestra. Allegar el resultado de potencia o poder estadístico del estudio del estudio In Vivo en condiciones de ayuno.**
- **De acuerdo con los certificados de análisis allegados la diferencia de potencia entre el producto test y producto de Referencia para Dutasterida es del 7.9%, teniendo en cuenta esto indicar si se realizó alguna consideración estadística o de otro tipo en el estudio, según lo establecido en el la Resolución 1124 de 2016 Numeral 7.3.2. *“El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$. Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del producto de comparación, no es posible encontrar lotes con potencias de $\pm 5\%$ de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE).”***

En cuanto al estudio In Vivo en condiciones postprandiales:

- **Aclarar porque solo se tiene en cuenta el CV% intrasujeto de Dutasterida para el caculo del tamaño muestral. Allegar la evidencia bibliografica que soporta el CV% del 25% con el cual fue calculado el tamaño de muestra. Allegar el resultado de potencia o poder estadístico del estudio del estudio In Vivo en condiciones de alimentación.**
- **De acuerdo con los certificados de análisis allegados la diferencia de potencia entre el producto test y producto de Referencia para Dutasterida es del 7.9%, teniendo en cuenta esto indicar si se realizó alguna consideración estadística o de otro tipo en el estudio, según lo establecido en el la Resolución 1124 de 2016 Numeral 7.3.2. *“El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$. Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del producto de comparación, no es posible encontrar lotes***

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con potencias de $\pm 5\%$ de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE)."

- **Aclarar porque 9 sujetos fueron excluidos en el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de Tamsulosin (Tabla 11 Folio 10205). Tenga en cuenta que según el Numeral 7.2.3 de la Resolución 1124 de 2016 “La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable”.**
- **Aclarar porque en el Folio 2486 hacen referencia a 175 análisis de muestras repetidos y en la tabla 5 y 6 folios 2511-2512 solo se reportan 43 registros de reanálisis de muestras.**

3.1.7.14. DAKMIRED TABLETAS DASATINIB 50MG

Expediente : 20179098
Radicado : 20201071506 / 20201158290
Fecha CR : 31/07/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. **Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.**

En cuanto al estudio In vivo:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Las cartas allegadas en los folios 1942 y 1943 “QUALITY ASSURANCE STATEMENT”, corresponden a las auditorías internas del centro y no son emitidas por una autoridad sanitaria de referencia.
3. Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación metodología bioanalítica (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
4. Allegar el soporte bibliográfico, estudio previo o datos publicados que soporte el Coeficiente de variación utilizado para la determinación del tamaño de muestra y que justifique el diseño replicado del estudio.

En cuanto las pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones:

5. Justificar el uso del tensoactivo Triton X-100, en los perfiles de disolución allegados donde se utilizó como medio de disolución a pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100 y a pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100. Tenga en cuenta lo establecido por la Resolución 1124 Numeral *“Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensoactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.”*
6. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20%) de los ensayos de disolución comparativos presentados: 0.1N HCl, pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100 y pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100. Allegar los soportes cromatográficas (mínimo el 20%) de la validación analítica.
7. Ampliar la información y aclarar porque no se realizó el ensayo de Exactitud en la validación de la metodología analítica a pH 6.8 Buffer fosfato +1% Triton X-100 (FOLIO 15762). Adicionalmente tenga en cuenta que no se cumple el criterio de aceptación establecido por la validación para el ensayo de precisión (FOLIO 15762).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. Allegar el certificado de análisis del estándar de Dasatinib empleado en la validación del método analítico.
9. Allegar la Validación a pH 4.0 Buffer Acetato +1% Triton X-100. La misma no se evidencia en el Dossier.
10. Allegar los perfiles comparativos de disolución de Dasatinib Tabletas 100mg (biolote), 50mg y 70mg Fabricado por Aizant Drug Research Solutions a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 EN AUSENCIA DE SURFACTANTE con los respectivos soportes cromatograficos del estudio (minimo el 20%) en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016, temperatura: $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml. Tenga en cuenta que el volumen de medio de disolución debe ser 900mL o menos y no 1000mL por ello se solicita nuevamente allegar los perfiles de disolución a pH 1,2.
11. Allegar la validación de la metodología analítica completa a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 EN AUSENCIA DE SURFACTANTE, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
12. Aclarar en qué centro fue realizada la fase analítica del estudio In Vitro. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y la circular 1000-113-18.
13. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Dasatinib Tabletas 50mg y 70mg fabricado por Aizant Drug Research Solutions. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los producto test y referencia es de 5%.
14. Tenga en cuenta que la aprobación de los perfiles de disolución dependen de la aprobación del estudio In Vivo presentado para la concentración de 100 mg. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.15. METGLITAL 1000 MG / 4 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20039446
Radicado : 2017007917 / 20191206444
Fecha : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato + 4 mg de Glimpirida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009914 emitido mediante Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.1.7.33, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario el producto de la referencia.

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

3.1.7.16. METGLITAL LEX 850 MG / 2 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20039128
Radicado : 2017022743 / 20191242971
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 2 mg de Glimpirida + 850 mg de Metformina Clorhidrato

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013531 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB segunda parte numeral 3.2.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

3.1.7.17. METGLITAL LEX 850 / 4 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20046981
Radicado : 2017024308 / 20191244313
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 4 mg de Glimepirida + 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013698 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB segunda parte numeral 3.2.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.18. RIVAROXABAN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178124
Radicado : 20201055767
Fecha CR : 30/06/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Aclare por qué realizó el estudio cruzado y no replicado conforme se recomienda en guías internacionales para el producto.
2. Indique en qué países se encuentra comercializado el producto en estudio y en qué países se ha sometido para evaluación.

3.1.7.19. LENZETTO 1,53 MG/DOSIS, SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN TRANSDÉRMICA

Expediente : 20118862
Radicado : 2017080124 / 20181195375 / 20191199508 / 20201050708
Fecha CR : 01/04/2020
Interesado : Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición especial de riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
Fabricante : Gedeon Richter PLC

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial contiene 1.58 mg de Estradiol Hemihidrato

Forma farmacéutica: Solución tópica

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición especial de riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita comedidamente a la Comisión Revisora dar continuidad al estudio de la respuesta al requerimiento de la Sala Especializada de Medicamentos dado según Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.7 para el producto Lenzetto 1,53 mg/dosis, solución para pulverización transdérmica expediente 20118862, incluyendo el alcance al expediente con radicado 20201050708 del 04/03/2020.

CONCEPTO: Revisada la información allegada y dado que el producto Lenzetto fabricado por Gedeon Richter es producto de referencia en agencia reconocida, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de Registro Sanitario.

3.1.7.20. NILTIB® 200MG CÁPSULAS

Expediente : 20174983
Radicado : 20191255388
Fecha : 29/05/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición: Cada cápsula contiene 200 mg de Nilotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

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

1. Allegar validación completa para la determinación *in vitro* del nilotinib, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.

2. Presentar la evaluación de los perfiles de disolución a los pH's 1,2; 4,5 y 6,8 para el lote Nilotinib 200mg lote NIL16002 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de las muestras evaluadas.
3. Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de estas durante el estudio *in vivo*.
4. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio aprobado en el protocolo No. AZ/P/11//16 V01, en el cual se realizó la determinación del analito nilotinib en condición de ayuno del estudio *in vivo*.

3.1.7.21. ACIDO VALPROICO 500

Expediente : 20116618
Radicado : 20191089884 / 20201087273 / 20201132487
Fecha CR : 28/05/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020003254 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No.26 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.9, por los motivos expuestos a continuación:

- La validación analítica no cumple con el criterio de estabilidad como lo indican guías internacionales de métodos bioanalíticos. Lo anterior teniendo en cuenta que los resultados de estabilidad en el automuestreador a corto plazo se desvía en más de 15% de la concentración nominal para el nivel de 1 µg/mL. Así mismo se evidencia desviación de este parámetro para la estabilidad por almacenamiento durante periodos largos T: 60 días en el nivel de 1 µg/mL.
- Los resultados allegados en el alcance para soportar el parámetro de estabilidad a largo plazo en la validación bioanalítica no son válidos técnicamente dado que en los cromatogramas presentados en los folios 588 – 597 del Radicado 20201132487 del 31/07/2020 se evidencian picos no resueltos (solapamiento de los picos) de todos los niveles de curvas de calibración. Lo anterior no garantiza reproducibilidad del método frente a los parámetros validados en el año 2018.
- En el informe de validación versión 3 allegado mediante Radicado 20201132487 del 31/07/2020, no es claro la fecha de preparación de los QC-muestras control de calidad, correspondientes al parámetro de estabilidad a largo plazo. así mismo no se pudo evidenciar las respuestas cromatográficas del tiempo cero (analizadas inmediatamente después de la preparación) vs. tiempo 5 meses (analizadas después de las condiciones de almacenamiento).

3.1.7.22. NEURACT ®

Expediente : 20149165
Radicado : 20181159534 / 20191010531 / 20191253011 / 20201029375 /
20201032821
Fecha : 02/07/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : SK Chemicals Co Ltd. Life Science Business

Composición: Cada parche transdermico contiene 13.3 mg de Rivastigmina

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Transdérmicos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013907 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.30, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.30, por los motivos expuestos a continuación:

1. El estudio de irritación desarrollado no se realizó con el uso del parche transdérmico de los voluntarios por un periodo de 21 días consecutivos y con la respectiva evaluación de la respuesta dérmica y otros efectos en cada cambio del producto; como es recomendado en guías internacionales. Así mismo las reacciones de la piel de los voluntarios no se evaluaron a los 30 min, 24 h, 48 h y 72 h después de la remoción del parche transdérmico.
2. El estudio de adhesión no se realizó acorde a guías internacionales, por ejemplo no se evaluó la adhesión cada 4 horas, teniendo en cuenta que el periodo de uso del producto es de 24 horas.
3. A pesar de haber informado que el tamaño del lote V021301 es 114000 unidades no se pudo verificar la información en el folio 1209 porque no es legible.
4. No se allegó cromatogramas de la validación bioanalítica correspondiente al informe bioanalítico 152B13. Solo se pudo evidenciar cromatogramas del parámetro de selectividad.
5. La carta de aprobación del protocolo no se encuentra firmada como se pudo evidenciar en los folios 399 – 401 del alcance allegado con Radicado 20201032821.
6. No se allegó certificación que demostrara que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que pudiera alterar la absorción

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del fármaco y que el producto de prueba es idéntico al producto que se presenta para su registro. Lo allegado en la respuesta a auto corresponde a carta de declaración del sistema de control de calidad para el estudio clínico relacionado a GCP y GMP.

7. No se da cumplimiento a lo requerido en el auto No. 2019013907 punto 8 de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. El certificado allegado en el folio 758 corresponde al centro donde se desarrolló la etapa analítica y no la etapa clínica.

3.1.7.23. ZEITE 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20067040
Radicado : 20191043605 / 20191183308
Fecha CR : 10/06/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008776 emitido mediante Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.36, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.36., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad para el producto **ZEITE 100 mg Tableta Recubierta (100 mg de Imatinib) con tamaño de lote 10.000 tabletas fabricado por Laboratorios Synthesis S.A.S, con domicilio en Bogotá frente al producto ZEITE 400 mg Tableta Recubierta (400 mg de Imatinib) fabricado por Laboratorios Synthesis S.A.S, con domicilio en Bogotá.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. DIVALPROATO SÓDICO 250 MG

Expediente : 20168318
Radicado : 20191160759 / 20201077245 / 20201101468
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 250 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta los requerimientos emitidos mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.8.1, con el fin de continuar con la aprobación del protocolo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala.

Código del protocolo

Versión 2- BIO 101 “Estudio de Bioequivalencia de DIVALPROATO SÓDICO equivalente a Ácido Valproico Tabletas de Liberación prolongada 250 mg”.

**Patrocinador
Producto Test:**

**Laboratorio Tecnoquímicas S.A.
DIVALPROATO SÓDICO 250 MG
TABLETAS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA**

**Producto de referencia
Forma farmacéutica**

**VALCOTE® ER 250 mg
Tableta de liberación prolongada**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Centro de BD-BE:

Etapas Clínica y Estadística: Clínica
Universidad de la Sabana/Universidad de
la Sabana

Etapas Analíticas: Quasfar M&F S.A.

El concepto está condicionado al desarrollo de todos los parámetros de la validación bioanalítica de acuerdo con la Guía de Métodos Bioanalíticos de la EMA 2011. Así mismo priman los criterios de la guía en mención sobre los criterios de validación establecidos en el procedimiento interno de validación de Quasfar M&F S.A.

Adicionalmente, la Sala considera que las pruebas a realizar a los voluntarios para descartar la COVID-19 debe ser la de la técnica del PCR previo a la internación de los sujetos en la etapa clínica

3.1.8.2. DIVALPROATO SÓDICO 500 MG

Expediente : 20168316
Radicado : 20191160755 / 20201077226 / 20201101473
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta los requerimientos emitidos mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.8.2, con el fin de continuar con la aprobación del protocolo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Código del protocolo

Versión 2- BIO 100 “Estudio de Bioequivalencia de DIVALPROATO SÓDICO equivalente a Ácido Valproico Tabletas de Liberación prolongada 500 mg”.

**Patrocinador
Producto Test:**

**Laboratorio Tecnoquímicas S.A.
DIVALPROATO SÓDICO 500 MG
TABLETAS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA**

**Producto de referencia
Forma farmacéutica
Centro de BD-BE:**

**VALCOTE® ER 500 mg
Tableta de liberación prolongada
Etapa Clínica y Estadística: Clínica
Universidad de la Sabana/Universidad de
la Sabana
Etapa Analítica: Quasfar M&F S.A.**

El concepto está condicionado al desarrollo de todos los parámetros de la validación bioanalítica de acuerdo con la Guía de Métodos Bioanalíticos de la EMA 2011. Así mismo priman los criterios de la guía en mención sobre los criterios de validación establecidos en el procedimiento interno de validación de Quasfar M&F S.A.

Adicionalmente, la Sala considera que las pruebas a realizar a los voluntarios para descartar la COVID-19 debe ser la de la técnica del PCR previo a la internación de los sujetos en la etapa clínica

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. WASSERMICINA UNGÜENTO OFTÁLMICO®

Expediente : 19967898
Radicado : 2016182803 / 20191180434
Fecha CR : 23/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100g de ungüento oftálmico contiene 0,3 g de gentamicina sulfato

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico

Indicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la gentamicina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la gentamicina y a otros aminoglucósidos, infecciones micóticas y virales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006828 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación

Uso en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada), adolescentes y pacientes pediátricos: En general se aplicará 1 cm de ungüento dos o tres veces al día. El número de aplicaciones diarias y la duración del tratamiento están sujeta a criterio médico.

Poblaciones especiales:

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el ítem de posología y aclara que los ítems de contraindicaciones, advertencias y precauciones, embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad de conducir maquinas, interacciones y reacciones adversas conceptuados mediante Acta No. 4 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.1, para la forma farmacéutica solución oftálmica se ajustan a la forma farmacéutica ungüento oftálmico en las concentraciones allí indicadas.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.2. ILEINE® ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Expediente : 20175926
Radicado : 20201014586
Fecha CR : 11/05/2020
Interesado : Asociación Profamilia

Composición: Cada vial contiene 150 mg de Acetato de Medroxiprogesterona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:
Anovulatorio y tratamiento de endometriosis.

Contraindicaciones:

Tomado del medicamento innovador: nuevas contraindicaciones:

El amp está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:
Embarazo diagnosticado o sospechado.
Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado.
Disfunción hepática severa.
Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.
Conocida hipersensibilidad al amp o a cualquier componente del medicamento.
Enfermedad ósea metabólica.
Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.
Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Anticoncepción/ginecología: cáncer de mama conocido o sospechado.

Nuevas advertencias y precauciones:

Generales

- se debe investigar durante la terapia con amp la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- el amp puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con amp.
- algunas pacientes que reciben amp pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de amp cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de amp puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

A. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, Testosterona)

B. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., lh y fsh)

C. Globulina ligadora de hormonas sexuales

- sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.
- si bien el amp no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos tromboticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de amp en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (tev). Se recomienda suspender el uso de amp en pacientes que presentan tev mientras están en terapia con amp.

Advertencias y precauciones adicionales válidas para un uso o formulación específicos

Anticoncepción / endometriosis - formulaciones inyectables

Pérdida de la densidad mineral ósea (dmo)

El uso de la inyección de amp reduce los niveles de estrógenos séricos y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de dmo en razón a que el metabolismo óseo

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo. La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de ampd durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la dmo durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de ampd y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos. Después de interrumpir la inyección de depo-provera en adolescentes, la recuperación completa del dmo promedio requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en toda la cadera y 3,4 años en el cuello femoral.

En adultos, se observó la dmo durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección ampd y se observó una recuperación parcial de la dmo promedio hacia el valor inicial en la toda la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar. Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos mostró que el uso de la inyección depo-provera no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas por osteoporosis o no osteoporosis.

Cambio de dmo en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis.

Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio 1 del empleo de la inyección de ampd en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como:

- uso crónico de alcohol y/o tabaco.
- uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsiantes o los corticosteroides.
- bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- enfermedad del metabolismo óseo.
- antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina d.

Anticoncepción

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de ampd experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, sangrado rara vez hemorragia profusa o continua). A medida que las mujeres continúen usando la suspensión inyectable de ampd, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea.
- la vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de ampd reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama. Y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.
- la suspensión inyectable de ampd posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana del tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 - 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.
- existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con ampd.
- en caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar la medida de no volver a administrar el medicamento.

Infecciones de transmisión sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de ampd no protege contra las infecciones de transmisión sexual (its) incluyendo infección por vih (sida). Igualmente, el ampd es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expondrá a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras incluyendo el uso correcto y consistente de condones reducen la transmisión de its a través del contacto sexual, incluyendo vih.

Los beneficios de las opciones anticonceptivas y sus riesgos deben ser evaluados individualmente para cada mujer.

Cáncer de mama

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal) - todas las formulaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la terapia hormonal (th) en el estudio women's health initiative (whi) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio whi, y estudios epidemiológicos hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para th durante varios años. En el estudio whi con estrógenos equinos conjugados (ece) más amp y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con no usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

Trastornos cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo, de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (acv) y tromboembolismo venoso (tev).

- Enfermedad coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (amp). Dos grandes estudios clínicos [whi cee/amp y heart and estrogen/progestin replacement study (hers)] mostraron un

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio whi cee/amp se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (chd) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de tev se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación.

- Accidente cerebrovascular (acv)
En el estudio whi cee/amp se observó un aumento del riesgo de acv en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.
- Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar
La th se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (tev), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio whi cee/amp se observó una tasa del doble de tev, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

Demencia

El estudio women's health initiative memory (whims) (véase la sección 5.1, propiedades farmacodinámicas, estudios clínicos), un estudio auxiliar del whi, cee/amp informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad. Además, la terapia con cee/amp no previno el deterioro cognitivo leve (dcl) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (th) para prevenir la demencia o el dcl en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio whi cee/amp informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario,

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron th tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el examen físico y los antecedentes familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Ginecología - formulaciones inyectables

Se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de ampd.

Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis altas (por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas)

Reducción de la densidad mineral ósea

No existen estudios de los efectos del ampd de administración oral ni de las dosis altas (p.ej., específicas para uso oncológico) de amp parenteral sobre la densidad mineral ósea (dmo). Una evaluación de la dmo puede ser apropiada en algunas pacientes que usan amp a largo plazo.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación y grupo etario

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE debe agitarse vigorosamente antes de ser utilizada, para asegurar que la dosis que va a ser administrada constituye una suspensión uniforme.

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE debe ser administrada mediante inyección intramuscular profunda. Deberá tenerse precaución para asegurar que la inyección se realiza en el tejido muscular, preferentemente en el glúteo mayor, aunque también se puede llevar a cabo en otro tejido muscular como el deltoides.

El lugar de la inyección debe limpiarse antes de la administración, empleando métodos estándar.

Mujeres adultas:

Primera inyección

Con el fin de asegurar una protección anticonceptiva en el primer ciclo de su utilización, se administrará una inyección de 150 mg vía intramuscular dentro de los cinco primeros días del ciclo menstrual normal, con una periodicidad trimestral. Si la inyección se realiza según estas instrucciones, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Postparto

Con el fin de asegurar que la paciente no está embarazada en el momento de la primera administración, se realizará la primera inyección dentro de los 5 días posteriores al parto, siempre y cuando no esté dando el pecho al niño. Hay evidencias de que aquellas mujeres a las que se les administra **ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE** pueden experimentar hemorragias prolongadas e intensas en el puerperio inmediato. Por ello, este medicamento deberá ser utilizado con precaución durante el puerperio. Las mujeres que estén considerando utilizar este medicamento inmediatamente después del parto o de la interrupción del embarazo, deberán ser informadas de que el riesgo de sufrir hemorragias prolongadas o intensas puede

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incrementarse. Se recuerda a los médicos que aquellas mujeres que acaben de dar a luz y no estén dando el pecho al niño, la ovulación puede volver a tener lugar a partir de la semana 4.

Para aquellas mujeres que acaben de dar a luz y estén dando el pecho al niño, se les podrá administrar este medicamento desde la sexta semana tras el parto, que es cuando el sistema enzimático del niño está más desarrollado. Las administraciones posteriores se realizarán cada 12 semanas.

Dosis posteriores:

Se administrarán cada 12 semanas. Siempre y cuando la inyección se realice en los cinco días después de estas 12 semanas, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales (p.ej.: métodos de barrera). (Nota: aquellas mujeres a cuyas parejas se les haya practicado una vasectomía y el recuento espermático no haya llegado a 0, pueden necesitar una segunda inyección 12 semanas después de la primera administración). Si el intervalo transcurrido desde la inyección previa es superior a 89 días (12 semanas y cinco días), sea cual fuere la razón, deberá descartarse un posible embarazo antes de la siguiente administración del medicamento, debiendo utilizar la paciente medidas anticonceptivas adicionales (p.ej.: métodos de barrera) durante catorce días después de la siguiente inyección.

Uso en ancianas

No es adecuado.

Uso en niñas

La administración de ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE no está indicada antes de la menarquía. Se dispone de datos en mujeres adolescentes de 12-18 años de edad. Salvo la pérdida de densidad mineral ósea, se espera que la seguridad y efectividad de ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE sean las mismas para mujeres adolescentes post-menárquicas y mujeres adultas.

Nuevas indicaciones

Anovulatorio y tratamiento de endometriosis

Nuevas contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- **Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Disfunción hepática severa.**
- **Accidentes o antecedente de eventos tromboembólicos venosos (flebitis, embolia pulmonar).**
- **Accidentes o antecedentes de tromboembolismo arterial (en particular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular).**
- **Embarazo diagnosticado o sospechado.**
- **Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado.**
- **Enfermedad ósea metabólica.**
- **Cáncer de mama conocido o sospechado.**

Nuevas precaucioneso advertencias

Pérdida de densidad mineral ósea (DMO): la administración de **ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE** reduce los niveles séricos de estrógenos, lo cual se asocia con una pérdida significativa de DMO debido al efecto conocido que produce la deficiencia de estrógenos sobre el sistema de remodelación ósea. La pérdida ósea es mayor a medida que aumenta la duración del tratamiento y parece que es al menos parcialmente reversible después de interrumpir el tratamiento con **ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE** e incrementarse la producción estrógena ovárica.

Esta pérdida de DMO es de especial consideración durante la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta, un periodo crítico en la formación ósea. Se desconoce si la utilización de **ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE** por mujeres adolescentes reduce la formación máxima de masa ósea, y pudiera aumentar posteriormente el riesgo de fracturas osteoporóticas. **ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE** puede ser utilizada en adolescentes, pero sólo cuando se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente y éstos se hayan considerado inadecuados o inaceptables. En aquellas mujeres de todas las edades que deseen continuar con la utilización de este medicamento durante más de 2 años, se deberá realizar una reevaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos de este tratamiento. En aquellas mujeres con estilos de vida o factores que aumenten el riesgo de osteoporosis, se deberán considerar otros métodos anticonceptivos antes de la utilización de **ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE**.

Irregularidades menstruales: la administración de **ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE** normalmente provoca la interrupción del ciclo menstrual normal. Los patrones hemorrágicos incluyen amenorrea (presente hasta en el 30% de las mujeres durante los tres primeros meses, y aumentando hasta el 55% a los 12 meses y hasta el 68% a los 24 meses), hemorragia irregular y manchado, episodios de hemorragia

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongados -más de 10 días- (hasta el 33% de las mujeres en los tres primeros meses de su utilización, disminuyendo hasta el 12% a los 12 meses).

Raramente puede producirse hemorragia prolongada intensa. Hay evidencias que indican que en 0,5-4 veces por 100 mujeres-años de uso puede producirse una hemorragia prolongada o intensa que requiera tratamiento. Si el sangrado anormal persiste o es grave, deberá realizarse una investigación apropiada para descartar la posibilidad de patología orgánica, y cuando sea necesario, se instaurará el tratamiento apropiado. La hemorragia prolongada o excesiva se puede controlar con la administración concomitante de estrógenos. Se puede administrar un comprimido anticonceptivo combinado a una dosis baja (30 microgramos de estrógeno) o como tratamiento hormonal sustitutivo a base de estrógenos, como los estrógenos equinos conjugados (0,625-1,25 mg al día). Puede ser necesario repetir el tratamiento estrogénico durante 1-2 ciclos. No se recomienda la administración conjunta de estrógenos a largo plazo.

Reaparición de la fertilidad: No hay evidencia de que ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE provoque una infertilidad permanente. Se han producido embarazos a partir de las 14 semanas de la inyección precedente, no obstante, en los ensayos clínicos, el tiempo medio de reaparición de la ovulación fue de 5,3 meses tras la inyección precedente. Se debe informar a las mujeres que puede existir un retraso en la reaparición de la fertilidad de forma completa después de la utilización de este método, independientemente de la duración de su uso, no obstante, se estima que el 83% de las mujeres puedan concebir durante los 12 meses siguientes a la primera inyección no administrada (es decir, 15 meses después de la última inyección administrada). El tiempo medio para la concepción fue de 10 meses (rango 4-31) tras la última administración.

Riesgo oncológico: Estudios de seguimiento a largo plazo de casos y controles en mujeres a las que se les administró Medroxiprogesterona 150 mg suspensión inyectable, se observó que no se incrementaba el riesgo general de padecer cáncer ovárico, hepático o cervical, asimismo también se observó un efecto protector prolongado de reducción del riesgo de cáncer de endometrio en la población de usuarias. En un metaanálisis realizado en 1996 a partir de 54 estudios epidemiológicos, se estableció que existe un ligero aumento del riesgo relativo de padecer cáncer de mama diagnosticado en mujeres que se encuentran utilizando anticonceptivos hormonales. El patrón observado de aumento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos hormonales, a efectos biológicos o a una combinación de ambos factores. Es más

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



probable que los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de anticonceptivos hormonales o en mujeres que los han utilizado durante los últimos 10 años, se localicen en la mama, que aquellos en mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos hormonales.

El cáncer de mama es raro en mujeres con una edad inferior a los 40 años, independientemente de que hayan utilizado o no anticonceptivos hormonales. En el metaanálisis, los resultados obtenidos para los progestágenos inyectables (1,5 % de los datos) y para los progestágenos orales (0,8% de los datos) no alcanzaron significación, si bien no existió evidencia de que difirieran de otros anticonceptivos hormonales. Aun cuando el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, el exceso en el número de casos de cánceres de mama diagnosticados en usuarias recientes o actuales de progestágenos inyectables es pequeño en relación al riesgo general de padecer cáncer de mama, posiblemente de magnitud similar a aquel asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. No obstante, para los progestágenos inyectables, la evidencia se basa en poblaciones mucho menores de usuarias (menos del 1,5 % de los datos), y resulta menos concluyente que para los anticonceptivos orales combinados. De estos datos no es posible deducir si se debe a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en usuarias que siempre los han utilizado, a efectos biológicos o a la combinación de ambos factores.

El factor de riesgo más importante de padecer cáncer de mama en usuarias de progestágenos inyectables es la edad en que las mujeres interrumpen el tratamiento con éstos; a medida que la edad en que interrumpen su administración es mayor, se diagnostican más cánceres de mama. La duración del tratamiento es menos importante y el exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la interrupción del tratamiento con progestágenos inyectables, de manera que transcurridos 10 años, no parece existir tal riesgo en exceso. Los datos sugieren que, en comparación con mujeres que nunca han utilizado progestágenos inyectables, por cada 10.000 mujeres que los utilizaron durante 5 años pero que los interrumpieron a la edad de 20 años, se produciría menos de un caso adicional de cáncer de mama diagnosticado 10 años después. Para aquellas mujeres que los interrumpieron a la edad de 30 años, tras 5 años de tratamiento, se estima que habría unos 2-3 casos más (adicionalmente a los 44 casos de cáncer de mama que se diagnostican por cada 10.000 mujeres en este grupo de edad y que nunca han estado expuestas a anticonceptivos orales). Para aquellas que los interrumpieron a la edad de 40 años, tras 5 años de uso, se estima que se diagnosticarían unos 10 casos más durante los 10 años posteriores (adicionalmente a los 160 casos de cáncer de mama

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se diagnostican por cada 10.000 mujeres en este grupo de edad y que nunca han estado expuestas a anticonceptivos orales).

Es importante informar a las pacientes de que las usuarias de cualquier tipo de anticonceptivo hormonal parecen presentar un riesgo ligeramente mayor de que se les diagnostique cáncer de mama, en comparación con las no usuarias de anticonceptivos hormonales, si bien este hecho debe sopesarse con los beneficios conocidos.

Aumento de peso: existe una tendencia a que aquellas mujeres que se encuentran en tratamiento con ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE, aumenten de peso. Los estudios señalan que durante los primeros 1-2 años de uso, el aumento medio de peso fue de 2-4 Kg. Las mujeres que completan 4-6 años de tratamiento, aumentaron una media de 6-7 Kg. Hay evidencias que señalan que el aumento de peso se debe al incremento de grasa y no es secundario a un efecto anabólico o a la retención de líquidos.

Anafilaxia: se han recibido muy pocas notificaciones de reacciones anafilactoides.

Trastornos tromboembólicos: si la paciente experimenta tromboflebitis, embolismo pulmonar, alteraciones cerebrovasculares o trombosis retiniana mientras está utilizando ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE, no se le volverá a administrar este medicamento.

Trastornos psiquiátricos: Algunas pacientes pueden quejarse de depresión tipo premenstrual mientras están en tratamiento con ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE. Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Formación de abscesos: al igual que ocurre con cualquier inyección intramuscular, especialmente si no se administra de forma correcta, hay riesgo de formación de abscesos en el lugar de la inyección, que pueden requerir una intervención médica y/o quirúrgica.

Precauciones

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es preciso tener en cuenta, así como investigar oportunamente, los antecedentes o la aparición de las condiciones que se detallan a continuación: migraña o dolores graves de cabeza inusuales, alteraciones visuales agudas de cualquier tipo, cambios patológicos en la función hepática y en los niveles hormonales. Se deberá interrumpir el tratamiento si la paciente presenta una pérdida repentina parcial o total de la visión, o en caso de exoftalmia, diplopia o migraña. Una vez realizado un examen médico, si se confirma papiledema o lesión vascular de la retina, no se podrá volver a administrar ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE.

El acetato de medroxiprogesterona puede provocar cierta retención de líquidos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución en pacientes que tengan enfermedades que predispongan a la retención de líquidos, y que por tanto, esta retención pueda verse agravada, o enfermedades que puedan verse influenciadas por esta retención (epilepsia, cefalea, asma e insuficiencia hepática y/o renal).

Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en algunas pacientes tratadas con progestágenos. No está claro el mecanismo que origina esta disminución. Por ello, las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente controladas mientras se encuentren recibiendo tratamiento con progestágenos.

Raramente se han notificado casos de tromboembolismo con el uso de acetato de medroxiprogesterona si bien no se ha establecido la causalidad.

Se han estudiado los efectos del acetato de medroxiprogesterona sobre el metabolismo lipídico, pero no se han logrado aclarar dichos efectos. En los estudios se han observado tanto aumentos como disminuciones en el colesterol total, en los triglicéridos y en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El uso del acetato de medroxiprogesterona suspensión inyectable parece estar asociado a una reducción del 15-20% en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que pueden proteger a las mujeres de la enfermedad cardiovascular. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta observación. Antes de su administración, deberá considerarse el potencial de que el riesgo de enfermedad coronaria pueda incrementarse.

El médico deberá considerar cuidadosamente la utilización de ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE en pacientes con enfermedad trofoblástica reciente, antes de que los niveles de gonadotropina coriónica humana hayan vuelto a la normalidad.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El médico deberá tener en cuenta que el patólogo debe ser informado del uso de ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE por parte de la paciente, si se le enviara tejido endocervical o endometrial para su estudio.

Los resultados de ciertas pruebas analíticas pueden verse afectados por el uso de ILEINE SUSPENSIÓN INYECTABLE de la siguiente forma:

- Disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de gonadotropinas (p.ej.: LH y FSH),
- disminución de los niveles plasmáticos/urinarios de esteroides (p.ej.: cortisol, estrógenos pregnanediol, progesterona, testosterona), disminución de la globulina ligadora de hormonas sexuales.
- Posible alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y en los análisis de metirapona.
- Posible aumento de los valores analíticos de función hepática, así como de coagulación para la protrombina (factor II) y para los factores VII, VIII, IX y X.
- En los análisis de la función tiroidea, los niveles de yodo ligado a proteínas pueden aumentar y los niveles de recaptación de T3 pueden disminuir.

Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad de conducir maquinas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE en dosis orales puede inhibir la ovulación. Las mujeres pueden experimentar un retraso en el retorno de la fertilidad (concepción) después de la interrupción de ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE

Embarazo

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE está contraindicado en mujeres embarazadas. Algunos informes sugieren una asociación entre la exposición intrauterina a fármacos progestacionales en el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos. Si se usa ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Los bebés de embarazos no intencionales que ocurren 1 a 2 meses después de la inyección de la suspensión inyectable de acetato de medroxiprogesterona pueden tener un mayor riesgo de bajo peso al nacer, lo que, a su vez, se asocia con un mayor

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo porque los embarazos durante el tratamiento con ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE son poco frecuentes.

Lactancia

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE y sus metabolitos se secretan en la leche materna.

En las madres lactantes tratadas con 150 mg de ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE inyectable cada 3 meses, la composición, la calidad y la cantidad de la leche no se ven afectadas negativamente. Se han estudiado los efectos en el desarrollo y el comportamiento de los recién nacidos y lactantes expuestos al Medroxiprogesterona de la leche materna durante la pubertad. No se han observado efectos adversos. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos con respecto a los efectos de ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE en bebés amamantados de menos de seis semanas de edad, ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE debe administrarse no antes de las seis semanas después del parto, cuando el sistema enzimático del bebé esté más desarrollado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

ILEINE® SUSPENSIÓN INYECTABLE puede provocar dolores de cabeza y mareos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se ven afectados.

Via de administración:
Intramuscular

Nuevas interacciones

Asociaciones contraindicadas

+ Hierba de San Juan

Disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonceptivo hormonal, debido al efecto inductor enzimático de la hierba de San Juan, con riesgo de reducción de la eficacia o incluso anulación del efecto, cuyas consecuencias pueden ser posiblemente graves (inicio del embarazo).

Asociaciones no recomendadas

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



+ Inductores de enzimas

[Anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina); rifabutina; rifampicina; nevirapina; efavirenz; dabrafenib; enzalutamida]

Disminución de la eficacia anticonceptiva del anticonceptivo hormonal, por aumento de su metabolismo hepático por el inductor.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, especialmente de tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo posterior.

+ Nelfinavir

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva por reducción de las concentraciones de anticonceptivos hormonales.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, en particular del tipo mecánico (condón o DIU), durante la duración de la combinación y un ciclo posterior.

+ Inhibidores de proteasa potenciados por ritonavir

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva por disminución de las concentraciones de anticonceptivos hormonales, debido al aumento del metabolismo hepático por ritonavir.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, en particular del tipo mecánico (condón o DIU), durante la duración de la combinación y un ciclo posterior.

+ Perampanel

Para dosis de perampanel ≥ 12 mg / día: riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva.

Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, en particular del tipo mecánico.

+ Ulipristal

En la indicación de anticoncepción de emergencia para ulipristal: Antagonismo de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los efectos de ulipristal en caso de reanudación de un anticonceptivo hormonal menos de 5 días después de tomar anticoncepción de emergencia.

Si se planea la (re) ingesta de anticonceptivos hormonales, utilice anticonceptivos mecánicos adicionales durante los 12 días siguientes a la (última) toma de ulipristal (en caso de que haya habido más de 'una).

En la indicación de fibromas ulipristal:

Antagonismo mutuo de los efectos del ulipristal y la progestina, con riesgo de ineficacia.

Si está prevista la (re) toma de anticoncepción hormonal, utilice anticoncepción mecánica durante los primeros 7 días de anticoncepción hormonal.

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

+ *Bosentan*

Riesgo de disminución de la eficacia del anticonceptivo hormonal al aumentar su metabolismo hepático.

Use un método anticonceptivo confiable, adicional o alternativo durante la duración de la combinación y un ciclo posterior.

+ *Griseofulvina*

Riesgo de disminución de la eficacia del anticonceptivo hormonal al aumentar su metabolismo hepático.

Use un método anticonceptivo confiable, adicional o alternativo durante la duración de la combinación y un ciclo posterior.

+ *Aprepitant*

Disminución de las concentraciones de progestina, con riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Utilice preferiblemente otro método anticonceptivo, en particular del tipo mecánico, durante la duración de la combinación y un ciclo siguiente.

+ Boceprevir

Riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva por aumento del metabolismo hepático del anticonceptivo hormonal por boceprevir.

Use un método anticonceptivo confiable, adicional o alternativo mientras dure la combinación.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos secundarios informados se presentan en la siguiente tabla:

Clase sistema- Órgano	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a <1/100)	Raro ($\geq 1/10000$ a <1/1000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				Cáncer de mama
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco (ligada a la presencia de parahidroxibenzoato de propilmetilo, posiblemente retrasado)	Broncoespasmo
Desórdenes psiquiátricos	Nerviosismo	Depresión, disminución de la libido	Insomnio	Anorgasmia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Convulsiones, Somnolencia	

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase sistema- Órgano	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Trastornos vasculares			Sofocos	Trastornos tromboembólicos arteriales y venosos
Trastornos gastrointestinales	Dolores abdominales, malestar abdominal	Nauseas, Hinchazón		
Trastornos hepatobiliares			Deterioro hepático	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Alopecia, Acné, Erupción	Hirsutismo, Urticaria, Prurito	Lipodistrofia adquirida [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		Osteoporosis [†] , Fracturas osteoporóticas [†] , Artralgia, espasmos musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal, tensión mamaria	Trastornos del ciclo menstrual (irregularidad, aumento o disminución del sangrado, manchado), galactorrea, dolor pélvico	vaginitis, amenorrea, dolor de mamas, menometrorragia; Anovulación prolongada

Acta No. 20 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase sistema- Órgano	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a <1/100)	Raro ($\geq 1/10000$ a <1/1000)
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio		Retención de líquidos Astenia		Fiebre Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección [†] , Atrofia/ marca/ persistente en el sitio de la inyección [†] , Necrosis en el lugar de la inyección [†] , Bultos en el lugar de la inyección [†] , Dolor/ sensibilidad en el sitio de la inyección [†]

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase sistema- Órgano	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Investigaciones	Aumento de peso			Disminución de la densidad mineral ósea, Disminución de la tolerancia a la glucosa, Pruebas hepáticas anormales. Disminución de los siguientes marcadores biológicos de actividad endocrina: esteroides plasmáticos y urinarios, gonadotropinas plasmáticas y urinarias, proteínas transportadoras de hormonas sexuales.

CONDICION DE VENTA
Con fórmula facultativa

3.1.9.3. KAPTO®

Expediente : 20144723
 Radicado : 20181089674
 Fecha CR : 14/02/2020
 Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo de Registro Sanitario.

Acta No. 20 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Mercaptopurina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de leucemia aguda, leucemia crónica mielocítica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, leucemia crónica linfocítica. Enfermedad de hodkin y tumores sólidos, leucopenia secundaria a otros citostáticos

Advertencias

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia facultativa/médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el facultativo/médico lo indique. El tratamiento con mercaptopurina ocasiona depresión medular, que conduce a leucopenia, trombocitopenia y con menor frecuencia a anemia. Todos los días deben tomarse hemogramas completos durante la inducción de la remisión y así mismo debe vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos durante la terapia de mantenimiento. Mercaptopurina es un agente citotóxico que solo debe utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de este tipo de agentes. Se han recibido reportes de casos de linfoma hepatoesplénico de células t en la población con enfermedad intestinal inflamatoria, cuando mercaptopurina se utiliza en combinación con agentes anti-tnf. No excede la dosis prescrita. Mantengase fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta facultativa/médica.

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

- Inserto allegado mediante radicado 20181089674
- Información para prescribir del inserto allegado mediante radicado 20181089674

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones

Deben ser ajustadas tal como se aprobaron en el acta 13 de 2020 numeral 3.4.1.1. SEMNNIMB:

Mercaptopurina se indica en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda.

Mercaptopurina debe emplearse en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, leucemia crónica linfocítica, enfermedad de hodking, y tumores sólidos, leucopenia secundaria a otros citostáticos.

Advertencias y precauciones

Mercaptopurina es un agente citotóxico activo para uso solo bajo la dirección de médicos experimentados en la administración de esta clase de agentes. Riesgo de aparición de cancer de linfoma hepato esplénico de células T.

La mercaptopurina es un agente citotóxico activo y únicamente puede ser formulado y bajo la supervisión por médicos especialistas en la administración de dichos agentes.

La vacunación con una vacuna viva puede causar infección en personas inmunodeprimidas. Por tanto, la vacunación con una vacuna viva está contraindicada en pacientes con LLA o LMA. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir una vacuna viva hasta que se hayan considerado capaces de responder a la vacuna. El tiempo entre la interrupción de la quimioterapia y la restauración de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la potencia y el tipo de fármacos inmunosupresores, la enfermedad subyacente y otros factores.

La toxicidad más consistente y relacionada con la dosis es la supresión de la médula ósea. Como consecuencia el paciente puede presentar anemia, leucopenia,

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombocitopenia, o cualquier combinación de estos. Por lo tanto, es necesario realizar hemogramas completos diariamente durante la inducción de la remisión. Durante el tratamiento de mantenimiento, se debe realizar un hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas, semanalmente o con mayor frecuencia si se han utilizado dosis elevadas o en caso de enfermedad renal y / o hepática grave. Dado que los niveles de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después de la interrupción del tratamiento, es necesario interrumpir la administración del tratamiento ante los primeros signos de leucopenia y trombocitopenia, para evitar la progresión a depresión de la médula ósea.

Durante la inducción de la remisión de la leucemia mieloide aguda, el paciente a menudo puede tener que pasar por un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante que las instalaciones de apoyo adecuadas estén disponibles.

Puede ser necesario reducir la dosis de 6-mercaptopurina cuando esta última se combina con otros fármacos con toxicidad mayor o secundaria para la médula ósea.

Hepatotoxicidad: La 6-mercaptopurina es hepatotóxica y las pruebas de función hepática deben realizarse semanalmente durante el tratamiento. Se puede recomendar una monitorización más frecuente para pacientes con problemas hepáticos preexistentes o que reciben otras terapias potencialmente hepatotóxicas. Se debe indicar al paciente que deje de tomar 6-mercaptopurina inmediatamente en caso de ictericia.

Síndrome de lisis tumoral: Durante la inducción de la remisión, cuando se produce una lisis celular rápida, se deben controlar los niveles de ácido úrico en sangre y orina, ya que puede desarrollarse hiperuricemia y / o hiperuricosuria con riesgo de nefropatía úrica.

Deficiencia de TPMT: La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). Algunas personas con deficiencia hereditaria de la enzima TPMT pueden ser particularmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y es probable que desarrollen mielosupresión rápida después de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. La mielosupresión puede verse agravada por la coadministración de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado una posible asociación entre la actividad reducida de TPMT y la aparición de leucemia secundaria y mielodisplasia secundaria en personas que reciben 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Pacientes portadores de una variante del gen NUDT15: Los pacientes con una mutación hereditaria en el gen NUDT15 tienen un mayor riesgo de intoxicación grave por 6-mercaptopurina, incluidas leucopenia y alopecia tempranas, con dosis convencionales de terapia con tiopurina. Estos pacientes generalmente requieren una reducción de la dosis, en particular los pacientes homocigotos para variantes de NUDT15.

Resistencia cruzada: Existe resistencia cruzada entre 6-mercaptopurina y 6-tioguanina.

Hipersensibilidad: La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina, no se recomienda el uso de azatioprina en pacientes con sospecha de haber tenido una reacción de hipersensibilidad previa a la 6-mercaptopurina. Se puede considerar el uso de azatioprina si una evaluación alergológica confirma que el paciente es hipersensible a la 6-mercaptopurina y no a la azatioprina. Asimismo, los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deben someterse a una evaluación alergológica que confirme la ausencia de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina.

Insuficiencia renal y / o hepática: Se recomienda precaución al administrar 6-mercaptopurina a pacientes con insuficiencia renal y / o hepática. En estos pacientes, se debe considerar la reducción de la dosis y la función de la médula ósea monitoreada de cerca.

Mutagenicidad y carcinogenicidad: Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluida la mercaptopurina, tienen un mayor riesgo de desarrollar síndromes linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, como cáncer de piel (melanoma y no melanoma), sarcoma (sarcoma de Kaposi y otros), cáncer de mama y cuello uterino in situ. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha observado que la interrupción de la inmunosupresión puede conducir a una regresión parcial de los síndromes linfoproliferativos. Por lo tanto, se debe tener cuidado al utilizar un régimen de tratamiento que combine varios inmunosupresores (incluidas las tiopurinas), ya que esto podría conducir a síndromes linfoproliferativos, algunos de los cuales son

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fatales. La ingesta concomitante de varios inmunosupresores aumenta el riesgo de síndromes linfoproliferativos asociados con el virus de Epstein-Barr (VEB).

Síndrome de activación de macrófagos (SAM): Es una afección conocida que pone en peligro la vida y que puede desarrollarse en pacientes con trastornos autoinmunes, en particular enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollarla cuando se usa mercaptopurina. En caso de SAM conocida o sospechada, el manejo y el tratamiento deben iniciarse lo antes posible y debe suspenderse el tratamiento con mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de las infecciones por EBV o citomegalovirus (CMV), ya que estos virus son desencadenantes conocidos de SAM.

Población pediátrica: se ha notificado hipoglucemia sintomática en niños con LLA que recibieron 6-mercaptopurina. En la mayoría de los casos notificados, estos eran niños menores de seis años o con un índice de masa corporal bajo.

Infecciones: los pacientes tratados con 6-mercaptopurina sola o en combinación con otros inmunosupresores, incluidos corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, especialmente infecciones graves o atípicas, así como a reactivación viral. Las enfermedades infecciosas y sus complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en los que no reciben tratamiento con el fármaco. Se debe tener en cuenta la exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster antes de iniciar el tratamiento. Se deben implementar las pautas locales, incluido el tratamiento profiláctico cuando sea apropiado. Se debe considerar una prueba serológica antes del inicio del tratamiento para la hepatitis B. En caso de que se confirmen resultados positivos de estas pruebas serológicas, se deben establecer pautas locales, incluido el tratamiento profiláctico. Se ha informado sepsis neutropénica en pacientes tratados con 6-mercaptopurina para la LLA.

Síndrome de Lesch-Nyhan: la evidencia limitada sugiere que ni la 6-mercaptopurina ni su profármaco azatioprina son efectivos en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan, una enfermedad hereditaria grave, pero rara, caracterizada por una deficiencia completa de hipoxantina-guanina -fosforribosiltransferasa. No se recomienda el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina en estos pacientes.

Exposición a los rayos UV: los pacientes tratados con 6-mercaptopurina tienen riesgo de fotosensibilización. La exposición a la luz solar y los rayos ultravioleta debe

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser limitada, y se recomienda a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar con un factor de protección solar alto.

Dosificación y grupo etario:

Para adultos y niños la dosis usual es de 2,5 mg/kg de peso corporal por día o 50-75 mg / m² de superficie corporal por día, la dosis y la duración de la administración dependen de la naturaleza y dosificación de otros agentes citotóxicos administrados en conjunción con mercaptopurina. Se debería reducir la dosificación en pacientes con alteración de la función hepática o renal.

Los pacientes con deficiencia hereditaria parcial o total de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y en los pacientes con una mutación hereditaria en el gen NUDT15 tienen un mayor riesgo de toxicidad grave con las dosis habituales de 6-mercaptopurina, por lo general, requieren una reducción sustancial de la dosis

Modo de administración: La 6-mercaptopurina se puede tomar con alimentos o con el estómago vacío. La dosis no debe tomarse con leche o productos lácteos. La 6-mercaptopurina debe tomarse al menos 1 hora antes o 2 horas después de la leche o los productos lácteos.

Interacciones

Con alimentos:

Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efectos de la mercaptopurina sobre otros medicamentos:

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos.

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos.

Se han comunicado casos de inhibición del efecto de anticoagulantes como la warfarina en administración conjunta con mercaptopurina; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis de los anticoagulantes. Se recomienda monitorizar

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes con mercaptopurina

Los medicamentos citotóxicos puede reducir la absorción intestinal de fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitoína. Es posible también que alteren las concentraciones de otros medicamentos antiepilépticos. Durante el tratamiento con Mercaptopurina se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

Efectos de otros medicamentos en la mercaptopurina

Ribavirina:

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), dando lugar a una menor producción de nucleótidos de 6-tioguanina activos. Se han comunicado casos de mielosupresión grave tras la administración concomitante de un profármaco de mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se aconseja la administración concomitante de ribavirina y mercaptopurina.

Agentes mielosupresores:

Se recomienda tener precaución cuando se combina mercaptopurina con otros agentes mielosupresores; puede ser necesario una reducción de la dosis en base a la monitorización hematológica.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol:

La administración concomitante de inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol y tiopurinol, con mercaptopurina reduce la conversión del ácido 6-tioinosínico (con actividad biológica) al ácido 6-tioúrico (sin actividad biológica); por lo tanto, es necesario administrar únicamente el 25% de la dosis habitual de mercaptopurina cuando se administren de forma concomitante.

Aminosalicilatos:

Existen evidencias procedentes de datos de estudios *in vitro* e *in vivo* de que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo tanto, se recomienda disminuir la dosis de mercaptopurina cuando se administre de manera conjunta con derivados de aminosalicilatos (ver sección 4.4)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato:

El metotrexato, administrado por vía oral (20 mg/m²), aumenta el AUC de mercaptopurina aproximadamente un 31% y cuando se administra por vía intravenosa (2 o 5 g/m²), aumenta el AUC de mercaptopurina en aproximadamente un 69% y un 93% respectivamente; por lo tanto, en la administración conjunta de mercaptopurina y metotrexato a altas dosis, deberá ajustarse la dosis de mercaptopurina para mantener un recuento adecuado de leucocitos en sangre.

Infliximab:

Se ha reportado disminución del recuento de leucocitos tras la infusión de infliximab

Reacciones adversas:

La principal reacción adversa del tratamiento con 6-mercaptopurina es la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia.

Para la mercaptopurina existe una falta de documentación clínica moderna que pueda servir de apoyo para determinar con precisión la frecuencia de las reacciones adversas.

Los siguientes eventos han sido identificados como reacciones adversas. Las reacciones adversas se muestran por sistema clase de órgano y frecuencia: muy común (2::1 110), común; (2::1 1100 a <1110), poco común (2::111 000 a <11100), raro (2::1 110,000 a <111000) y muy raro «1 / 10,000). Dentro de cada agrupación frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

SISTEMA ORGANO	U	FRECUENCIA	REACCION ADVERSA
Neoplasmas benignos inespecíficos (incluyendo quistes y polipos)	e	Muy rara	Leucemia y mielodisplasia secundaria
Desordenes hemáticos y linfáticos	y	Muy común	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes de sistema inmune	Poco común	Artralgia, erupción cutánea, fiebre medicamentosa
	Rara	Edema facial
Desordenes metabólicos y de nutrición	Común	Anorexia
Desordenes gastrointestinales	Común	Estomatitis, diarrea, vómito y náuseas
	Poco común	Pancreatitis y ulceración oral
	Muy rara	Ulceración intestinal
Desordenes hepatobiliares	Común	Estasis biliar (colestasis) y hepatotoxicidad
	Poco común	Necrosis hepática
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Rara	Alopecia
Desordenes reproductivos y mamarios	Rara	Oligospermia transitoria

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en humanos. Los hallazgos histológicos en el hombre han demostrado necrosis hepática y estasis biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede ocurrir con cualquier dosis, pero con mayor frecuencia cuando se excede la dosis recomendada. La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección temprana de hepatotoxicidad. Esto usualmente es reversible si la terapia con 6-mercaptopurina se detiene lo suficientemente pronto, pero se ha producido un daño hepático fatal.

Sobredosificación

Síntomas y signos clínicos:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia son los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico se produce en la médula ósea y produce mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica sea más grave con una sobredosis crónica que con una dosis única de 6-mercaptopurina. También pueden ocurrir problemas hepáticos y gastroenteritis. El riesgo de sobredosis también aumenta cuando se administran inhibidores de la xantina oxidasa en combinación con 6-mercaptopurina.

Tratamiento:

No existe un antídoto conocido, por lo que se debe controlar de cerca el hemograma completo y, si es necesario, instaurar un tratamiento de apoyo con la administración de hemoderivados lábiles adecuados. Las medidas de intervención, como el uso de carbón activado y el lavado gástrico, pueden no ser efectivas en la sobredosis de 6-mercaptopurina si no se implementaron dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión.

Adicionalmente, se le recomienda al interesado mejorar la redacción de la traducción de los demás ítems y darle una versión del inserto que desea le sea aprobado.

3.1.9.4. BONVIVA® TABLETAS RECUBIERTAS 150 MG

Expediente : 19962040
Radicado : 20201015619
Fecha : 28/01/2020
Interesado : Atnahs Pharma UK LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Acido Ibandrónico

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: bonvida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido ibandrónico o cualquiera de los excipientes.

- bonvida está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida. Como ocurre en todos los bifosfonatos indicados para el tratamiento de la osteoporosis, la hipocalcemia preexistente ha de corregirse antes de comenzar la administración de bonvida.
- al igual que ocurre con varios bifosfonatos, bonviva está contraindicado en pacientes con anomalías del esófago que retrasen el vaciamiento esofágico, como construcciones o la acalasia.
- bonvida está contraindicado en pacientes que no pueden permanecer en posición erecta (sentadas o de pie) durante al menos 60 minutos

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con bonviva es preciso corregir la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todas las pacientes tengan una ingesta suficiente de calcio y de vitamina d.

- los bisfosfonatos administrados por vía oral pueden causar irritación local de la mucosa de la porción superior del tubo digestivo. Dada la posibilidad de este efecto irritante y de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se procederá con especial precaución cuando bonviva se administre a pacientes con trastornos activos del tubo digestivo superior (por ejemplo: esófago de barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).
- en pacientes tratadas con bisfosfonatos orales se han descrito acontecimientos adversos como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, que en algunos casos fueron graves y requirieron la hospitalización; en raras ocasiones se acompañaron de hemorragia o posteriormente se produjo una constricción o perforación esofágica.
- el riesgo de graves acontecimientos adversos esofágicos parece ser mayor en las pacientes que no cumplen las pautas posológicas y/o siguen tomando bisfosfonatos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orales después de presentar síntomas indicativos de una irritación esofágica. Los pacientes deben prestar especial atención a las pautas posológicas y cumplirlas.

- los médicos deben estar atentos a cualquier signo o síntoma indicativo de una posible reacción esofágica y advertir, además, a las pacientes que suspendan el tratamiento con bonviva y soliciten asistencia médica si presentan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis de nueva aparición o empeorada.
- aunque no se observó un aumento del riesgo en los estudios clínicos controlados, tras la comercialización se han notificado casos de úlceras de estómago o duodeno con la administración de bisfosfonatos orales, en algunos casos graves y con complicaciones.
- dado que los aine y los bisfosfonatos se asocian a irritación gastrointestinal, deben extremarse las precauciones cuando se administren simultáneamente con bonviva.
- se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula (onm) en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría eran pacientes con cáncer sometidas a procedimientos dentales, pero en algunos casos se trataba de pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros diagnósticos. Entre los factores de riesgo conocidos se hallan el diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides) y trastornos de comorbilidad (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). Los casos notificados han sido en su mayor parte de pacientes tratadas con bifosfonatos por vía iv, pero en algunas la vía de administración fue la oral.
- en pacientes que experimenten onm durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede empeorar su estado. Para las pacientes que requieran un procedimiento dental, no existen datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de onm. El juicio clínico del médico debe orientar el plan de tratamiento de cada paciente, que se basará en la evaluación individual de riesgo/ beneficio.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

La dosis recomendada de Bonviva para el tratamiento es de un comprimido recubierto de 150 mg una vez al mes.

Los comprimidos deben tomarse preferiblemente en el mismo día de cada mes. Bonviva debe administrarse 60 minutos antes de tomar el primer alimento sólido o líquido del día (sin contar el agua) o cualquier otra medicación o suplementos orales (incluido el calcio).

– Los comprimidos deben tomarse enteros acompañados de un vaso de agua natural (180 -240 ml), estando la paciente sentada o en posición erecta.

Los pacientes no deben recostarse hasta 60 minutos después de haber ingerido Bonviva.

– El agua natural es la única bebida que puede tomarse con Bonviva. Adviértase que ciertas aguas minerales pueden tener concentraciones elevadas de calcio, por lo que no deben utilizarse.

– No se deben masticar ni chupar los comprimidos, dado el riesgo de úlceras bucofaríngeas.

Se administrarán suplementos de calcio o vitamina D cuando sea insuficiente la ingesta de estos nutrientes con la alimentación.

Si se omite la dosis mensual, debe tomar un comprimido de Bonviva de 150 mg la mañana siguiente al día en que se percató de la omisión, salvo que falten 7 días o menos hasta la siguiente dosis programada.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Luego, los pacientes volverán a tomar la dosis mensual según la fecha originalmente programada.

Si faltan 7 días o menos hasta la siguiente dosis prevista, los pacientes deben esperar hasta la dosis siguiente y después seguir tomando un comprimido al mes según el plan original.

Los pacientes no deben tomar 2 comprimidos de 150 mg en una misma semana.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Debido a la experiencia clínica limitada, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min.

No es necesario realizar ningún ajuste en la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada caracterizada por un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml / min.

Deterioro hepático:

No es necesario ajustar la dosis

Ancianos (> 65 años)

No es necesario ajustar la dosis

Población pediátrica:

No existe un uso específico de Bonviva en niños menores de 18 años.

Bonviva no se ha estudiado en esta población

Nuevas precauciones y advertencias

Hipocalcemia:

Antes de iniciar el tratamiento con Bonviva es preciso corregir la hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todas las pacientes tengan una ingesta suficiente de calcio y de vitamina D.

Irritación gastrointestinal:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los bisfosfonatos administrados por vía oral pueden causar irritación local de la mucosa de la porción superior del tubo digestivo. Dada la posibilidad de este efecto irritante y de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se procederá con especial precaución cuando Bonviva se administre a pacientes con trastornos activos del tubo digestivo superior (por ejemplo: esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes tratadas con bisfosfonatos orales se han descrito acontecimientos adversos como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, que en algunos casos fueron graves y requirieron la hospitalización; en raras ocasiones se acompañaron de hemorragia o posteriormente se produjo una constricción o perforación esofágica.

El riesgo de graves acontecimientos adversos esofágicos parece ser mayor en las pacientes que no cumplen las pautas posológicas y/o siguen tomando bisfosfonatos orales después de presentar síntomas indicativos de una irritación esofágica. Las pacientes deben prestar especial atención a las pautas posológicas y cumplirlas.

Los médicos deben estar atentos a cualquier signo o síntoma indicativo de una posible reacción esofágica y advertir, además, a las pacientes que suspendan el tratamiento con Bonviva y soliciten asistencia médica si presentan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o pirosis de nueva aparición o empeorada.

Aunque no se observó un aumento del riesgo en los estudios clínicos controlados, tras la comercialización se han notificado casos de úlceras de estómago o duodeno con la administración de bisfosfonatos orales, en algunos casos graves y con complicaciones.

Dado que los AINE y los bisfosfonatos se asocian a irritación gastrointestinal, deben extremarse las precauciones cuando se administren simultáneamente con Bonviva.

Osteonecrosis de la mandíbula:

Se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría se registraron en pacientes con cáncer sometidos a intervenciones odontológicas, aunque algunos fueron en pacientes con osteoporosis posmenopáusica u otros trastornos. Entre los conocidos factores de riesgo de la osteonecrosis de mandíbula se encuentran el cáncer, tratamientos concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, incluidos los inhibidores de la angiogénesis, radioterapia, corticosteroides) y trastornos concomitantes (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los casos notificados correspondieron a pacientes tratados con bisfosfonatos por vía i.v., aunque en ocasiones se registraron en pacientes tratados por vía oral.

En los pacientes que sufren una osteonecrosis de mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede empeorar su estado. En lo que respecta a los pacientes que necesitan someterse a intervenciones dentales, no existen datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

El juicio clínico del médico debe orientar el plan de tratamiento de cada paciente, que se basará en la evaluación individual de los beneficios y riesgos.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo:

También se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones bucofaciales, incluido el conducto auditivo externo, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido el ibandronato. Los factores de riesgo son similares a los de la osteonecrosis de mandíbula. Otros factores de riesgo pueden ser los traumatismos leves repetitivos (por ejemplo: uso habitual de bastoncillos de algodón). La posibilidad de que se produzca una osteonecrosis del conducto auditivo externo debe considerarse en pacientes que reciben bisfosfonatos y acuden a consulta con síntomas o signos óticos, incluidas las infecciones óticas crónicas.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).

No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.

El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.

Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más

Insuficiencia renal:

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda el uso de Bonviva en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min.

Riesgo de fracturas atípicas de fémur:

Fracturas subtrocantéricas atípicas y femorales han sido reportadas en terapia con bisfosfonatos. Estas fracturas oblicuas cortas o transversales pueden ocurrir en cualquier lugar a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. La causalidad no ha sido establecida.

Estas fracturas se producen después de mínimo o ningún trauma y algunos pacientes experimentan dolor del muslo o de la ingle, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas son a menudo bilaterales; por lo tanto, debe ser examinado el fémur contralateral en pacientes tratados con bifosfonatos que han sufrido una fractura diafisaria femoral.

La interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con sospecha de una fractura atípica de fémur se debe considerar a la espera de la evaluación del paciente, con base en una evaluación del riesgo beneficio individual. Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse el reporte de cualquier dolor en el muslo, la cadera o en la ingle y cualquier paciente que presente dichos síntomas debe ser evaluado para una fractura de fémur incompleta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo:

Bonviva sólo se debe utilizar en mujeres posmenopáusicas y no deben tomarlo mujeres en edad fértil. No hay datos suficientes sobre la administración de ácido ibandronico a mujeres embarazadas. Los estudios en ratas han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Bonviva no debe usarse durante el embarazo.

Lactancia:

No se sabe si el ácido ibandronico pasa a la leche materna. Los estudios en ratas lactantes han demostrado la presencia de bajas cantidades de ácido ibandronico en

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la leche después de la administración intravenosa. Bonviva no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del ácido ibandrónico en humanos. En estudios de reproducción oral en ratas, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. En estudios intravenosos en ratas, el ácido ibandrónico disminuyó la fertilidad. A dosis altas diarias 4.7.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Basándose en las reacciones adversas farmacocinéticas, farmacodinámicas y notificadas, no se espera que Bonviva tenga algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas interacciones

Interacción con la comida
Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (por ejemplo: aluminio, magnesio, hierro), como la leche y otros alimentos, pueden interferir con la absorción de Bonviva, según se ha observado en estudios en animales. Por lo tanto, deben transcurrir 60 minutos entre la última administración oral y la toma de tales productos, incluidos los alimentos

Interacciones farmacológicas

Las interacciones metabólicas se consideran improbables ya que el ácido ibandrónico no inhibe las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático humano, ni se ha demostrado que induzca el sistema del citocromo P450 hepático en ratas. El ácido ibandrónico se elimina únicamente por excreción renal y no sufre ninguna biotransformación.

Suplementos de calcio, antiácidos y ciertos medicamentos orales que contienen cationes polivalentes.
Los suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales que contienen cationes polivalentes (como aluminio, magnesio, hierro) pueden interferir con la absorción de Bonviva. Por lo tanto, los pacientes deben abstenerse de tomar otros medicamentos orales durante al menos 6 horas antes y durante 1 hora después de tomar Bonviva.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de interacciones farmacocinéticas en mujeres posmenopáusicas se ha demostrado la ausencia de potencial de interacción con el tamoxifeno y la estrogenoterapia de reposición (estrógenos). No se han observado interacciones con la administración simultánea con melfalán/prednisolona en pacientes con mieloma múltiple.

Ácido acetilsalicílico o AINE
Dado que el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se debe tener especial cuidado cuando se coadministran.

Antihistamínicos (H2) o inhibidores de la bomba de protones
En el estudio BM 16549, un estudio que comparó la toma de Bonviva una vez al día y una vez al mes, en más de los 1.500 pacientes incluidos, respectivamente, el 14% y el 18% de los pacientes tomaban antihistamínicos (H2) o inhibidores de la bomba de protones (PPI) después de uno y dos años de tratamiento. En estos pacientes, la frecuencia de trastornos gastrointestinales superiores fue similar en los pacientes tratados con Bonviva 150 mg una vez al mes y en los que recibieron 2,5 mg de ácido ibandronico una vez al día.

En voluntarios varones sanos y mujeres posmenopáusicas, la administración intravenosa de ranitidina aumentó la biodisponibilidad del ácido ibandronico en aproximadamente un 20%, posiblemente debido a la reducción de la acidez gástrica. Sin embargo, dado que este aumento está dentro de los límites de la variabilidad normal de la biodisponibilidad del ácido ibandronico, no se considera necesario modificar la dosis cuando Bonviva se administra con antagonistas del receptor H2 u otros principios activos que elevan la dosis o el pH.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Con una dosis mensual

En un estudio de 2 años de duración realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BM 16549), la seguridad general de Bonviva en una dosis de 150 mg 1 vez al mes y en una dosis diaria de 2,5 mg fue similar. La proporción general de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con reacciones adversas, es decir, eventos adversos posible o probablemente relacionados con la medicación del estudio, fue del 22,7% y del 25,0% con Bonviva en una dosis de 150 mg 1 vez al mes y del 21,5% y 22,5% con Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg, al cabo de 1 año y 2 años, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y en la mayor parte de los casos no fue preciso suspender el tratamiento.

En las tablas 1 y 2 se presentan las reacciones adversas observadas en más del 1 % de las pacientes tratadas con Bonviva en una dosis mensual de 150 mg o una dosis diaria de 2,5 mg en el estudio BM 16549, así como en las pacientes tratadas con Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg en el estudio MF 4411. Las tablas muestran las reacciones adversas de los dos estudios que tuvieron una incidencia mayor que la registrada en las pacientes que habían recibido placebo en el estudio MF 4411. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Los datos de un año del estudio BM 16549 se presentan en la tabla 1, y los datos acumulativos de dos años del estudio BM 16549, en la tabla 2.

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes (entre >1/100 y ≤ 1/10) en estudios de fase III de la osteoporosis que los investigadores consideraron posible o probablemente relacionadas con el tratamiento. Datos de un año del estudio BM 16549 y de tres años del estudio de eficacia frente a las fracturas comparativo con placebo MF 4411				
Grupo sistémico/ reacción adversa	Datos de un año del estudio BM 16549		Datos de tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva en una dosis mensual de 150 mg (n = 396) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 395) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 977) (%)	Placebo (n = 975) (%)
Trastornos gastrointestinales				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,5	1,0	0,4	0,1
Diarrea	2,5	1,8	1,4	1,0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes (entre $>1/100$ y $\leq 1/10$) en estudios de fase III de la osteoporosis que los investigadores consideraron posible o probablemente relacionadas con el tratamiento. Datos de un año del estudio BM 16549 y de tres años del estudio de eficacia frente a las fracturas comparativo con placebo MF 4411

Grupo sistémico/ reacción adversa	Datos de un año del estudio BM 16549		Datos de tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva en una dosis mensual de 150 mg (n = 396) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 395) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 977) (%)	Placebo (n = 975) (%)
Dolor abdominal	3,5	2,8	2,1	2,9
Dispepsia	3,3	5,8	4,3	2,9
Náuseas	3,3	3,5	1,8	2,3
Fiatulencia	0,5	1,0	0,4	0,7
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea	0,8	1,5	0,8	0,6
Trastornos generales				
Enfermedad de tipo gripal*	3,3	0,3	0,3	0,2
Fatiga	1,0	0,3	0,3	0,4
Trastornos musculoesquelético				
Artralgia	1,0	0,3	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versión 6.1

* Se notificaron síntomas de tipo gripal transitorios con Bonviva en una dosis mensual de 150 mg, habitualmente tras la primera dosis. Por lo general, estos síntomas fueron de corta duración, leves o moderados, y se resolvieron durante la prosecución del tratamiento sin necesidad de otras medidas. La enfermedad de tipo gripal incluye eventos notificados como

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones o síntomas de fase aguda, como mialgias, artralgias, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito o dolor óseo.

Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes acumulativas (entre >1/100 y ≤ 1/10) en estudios de fase III de la osteoporosis que los investigadores consideraron posible o probablemente relacionadas con el tratamiento. Datos de dos años del estudio BM 16549 y de tres años del estudio de eficacia frente a las fracturas comparativo con placebo MF 4411

Grupo sistémico/ reacción adversa	Datos acumulativos de dos años del estudio BM 16549		Datos de tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva en una dosis mensual de 150 mg (n = 396) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 395) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 977) (%)	Placebo (n = 975) (%)
Trastornos gastrointestinales				
Gastritis	1,0	0,3	0,7	0,5
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0,8	1,0	0,5	0,1
Esofagitis	0	1,0	0,5	0,4
Diarrea	2,5	2,0	1,4	1,0
Dolor abdominal	4,0	3,0	2,1	2,9
Dispepsia	4,0	6,3	4,0	2,7
Náuseas	3,0	3,5	1,8	2,3
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea	0,8	1,5	0,8	0,6
Trastornos generales				
Enfermedad de tipo gripal*	3,3	0,3	0,3	0,2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes acumulativas (entre >1/100 y ≤ 1/10) en estudios de fase III de la osteoporosis que los investigadores consideraron posible o probablemente relacionadas con el tratamiento. Datos de dos años del estudio BM 16549 y de tres años del estudio de eficacia frente a las fracturas comparativo con placebo MF 4411

Grupo sistémico/ reacción adversa	Datos acumulativos de dos años del estudio BM 16549		Datos de tres años del estudio MF 4411	
	Bonviva en una dosis mensual de 150 mg (n = 396) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 395) (%)	Bonviva en una dosis diaria de 2,5 mg (n = 977) (%)	Placebo (n = 975) (%)
Sistema musculoesque lético				
Calambre muscular	0,5	1,0	0,1	0,4
Dolor musculoesque lético	1,0	0,5	0	0
Artralgia	1,0	0,5	0,4	0,4
Mialgia	1,5	0,3	1,8	0,8
Rigidez musculoesque lética	1,0	0	0	0
Trastornos de la piel				
Exantema	0,8	1,0	1,2	0,7

MedDRA versión 7.1

* Se han notificado síntomas de tipo gripal transitorios con Bonviva en dosis de 150 mg 1 vez al mes, habitualmente tras la primera dosis. Por lo general estos síntomas fueron de corta duración, leves o moderados en cuanto a la intensidad, y se resolvieron al proseguir el tratamiento, sin que fuera preciso aplicar otras medidas. La enfermedad de tipo gripal incluye eventos notificados como reacciones o síntomas de fase aguda, como mialgias, artralgias, fiebre, escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida de apetito o dolor óseo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas con una frecuencia $\leq 1\%$

En la lista siguiente se muestran las reacciones adversas (consideradas por los investigadores como posible o probablemente relacionadas con el tratamiento) notificadas en el estudio MF 4411 cuya frecuencia con 2,5 mg de Bonviva al día era mayor que con placebo y las notificadas en el estudio BM 16549 cuya frecuencia con 150 mg de Bonviva una vez al mes era mayor que con 2,5 mg de Bonviva al día. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Poco frecuente (entre 1/100 y 1/1.000)

Trastornos gastrointestinales: gastritis, esofagitis incluidas ulceración esofágica o constricciones, vómitos, disfagia

Trastornos del sistema nervioso: mareos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda

Raras veces (entre 1/1.000 y 1/10.000)

Trastornos gastrointestinales: duodenitis

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: angioedema, edema facial, urticaria

Pauta de administración una vez al mes

En el estudio del tratamiento 1 vez al mes se incluyó a pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales, incluida la úlcera péptica sin hemorragia u hospitalización recientes, y a pacientes con dispepsia o reflujo controlados con medicación. En estos pacientes, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos en la porción superior del tubo digestivo entre el régimen de administración de 150 mg 1 vez al mes y el régimen de 2,5 mg al día.

3.1.9.5. NORVIR® TABLETAS

Expediente : 20019985

Radicado : 2020102365

Fecha : 07/02/2020

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Ritonavir

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo p450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo p450.

Nuevas advertencias y precauciones:

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las advertencias y precauciones.

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:

- Dosificación y grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS 02340220; Febrero 2020
- información para prescriptor

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos del producto de referencia, únicamente así:

Nuevas contraindicaciones

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la Tabla 1.

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adreno-receptor alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Analgésicos	Petidina, Norpetidina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina. Consecuente aumento del riesgo de depresión respiratoria grave o alteraciones hematológicas, u otras reacciones adversas graves de estos agentes.
Antianginoso	Ranolazina	Potencial de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina, encainida	Potencial para producir arritmias cardiacas
Antimicrobiano	Ácido fusídico	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea
Agentes anticancerígenos	Neratinib Apalutamida	Potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida la hepatotoxicidad. La apalutamida es un inductor de CYP3A4 moderado a fuerte y esto puede llevar a una disminución de la exposición a ritonavir y una posible pérdida de la respuesta virológica. Además, la exposición a la apalutamida puede aumentar con la administración concomitante de ritonavir, lo que puede ocasionar eventos adversos graves que incluyen convulsiones.
Antifúngicos	Voriconazol	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
Antigotosos	Colchicina	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistaminas	Astemizol, terfenadina	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antipsicóticos	Blonanserin Lurasidone Pimozida	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin Potencial para reacciones adversas graves y/ o potencialmente mortales. Potencial para arritmias cardiacas
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Los reportes postmercado de toxicidad aguda del ergot, caracterizada por vasoespasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina.
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para arritmias cardiacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agentes modificadores de lípidos Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTTP, por sus siglas en inglés)	Lovastatina, simvastatina Lomitapida	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis La lomitapida es un sus-trato sensible para el metabolismo del CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, mientras que los inhibidores fuertes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 con lomitapida está contraindicado (consulte la información de prescripción de lomitapida).
Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil*(Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) crónica	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.
(*) Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “INTERACCIONES FÁRMA- CO-FÁRMACO” para la coadministración de sildenafil a pacientes con disfunción eréctil		

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos adversos

Cuando se coadministre ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo los eventos adversos.

Adultos:

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia, entre los pacientes a quienes se les ha administrado ritonavir solo o en combinación con otros fármacos antirretrovirales fueron gastrointestinales (incluyendo diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal (superior e inferior)), trastornos neurológicos (incluyendo parestesia y parestesia oral); y fatiga/astenia.

Tabla 4		
Reacciones Adversas Emergentes durante el Tratamiento (Con Posible o Probable Relación con el Fármaco en Estudio) Que se Presentaron en mayor o igual al 1% de los Pacientes Adultos A quienes se les administró Ritonavir en Estudios Combinados de Fase II/IV (N = 1,755)		
Reacciones Adversas*	n	%
Trastornos oculares		
Visión borrosa	113	6.4
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal (superior e inferior)*	464	26.4
Diarrea, incluyendo diarrea severa con desbalance electrolítico*	1,192	67.9
Dispepsia	201	11.5
Flatulencia	142	8.1
Hemorragia gastrointestinal*	41	2.3
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	19	1.1
Náuseas	1,007	57.4
Vómitos*	559	31.9

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga, incluyendo astenia*	811	46.2
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la bilirrubina en sangre (incluyendo ictericia)*	25	1.4
Hepatitis (incluyendo elevación de la AST, ALT; GGT)*	153	8.7

Tabla 4		
Reacciones Adversas Emergentes durante el Tratamiento (Con Posible o Probable Relación con el Fármaco en Estudio) Que se Presentaron en mayor o igual al 1% de los Pacientes Adultos A quienes se les administró Ritonavir en Estudios Combinados de Fase II/IV (N = 1,755)		
Reacciones Adversas*	n	%
Trastornos del sistema inmune		
Hipersensibilidad incluyendo urticaria y edema facial*	114	8.2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Edema y edema periférico*	110	6.3
Gota*	24	1.4
Hipercolesterolemia*	52	3.0
Hipertrigliceridemia*	158	9.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia y dolor de espalda*	326	18.6
Incremento de la miopatía/creatininfosfoquinasa	66	3.8
Mialgia	156	8.9
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos*	27	15.6
Disgeusia*	285	16.2
Parestesia (incluyendo parestesia oral)*	889	50.7

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía periférica	178	10.1
Síncope*	58	3.3
Trastornos psiquiátricos		
Confusión*	52	3.0
Trastornos en la atención	44	2.5
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de la micción*	74	4.2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	380	21.7

Tabla 4		
Reacciones Adversas Emergentes durante el Tratamiento (Con Posible o Probable Relación con el Fármaco en Estudio) Que se Presentaron en mayor o igual al 1% de los Pacientes Adultos A quienes se les administró Ritonavir en Estudios Combinados de Fase II/IV (N = 1,755)		
Reacciones Adversas*	n	%
Dolor orofaríngeo*	279	15.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Acné*	67	3.8
Prurito*	214	12.2
Erupción (incluye eritematosa y maculopapular)*	475	27.1
Trastornos vasculares		
Bochornos, sensación de calor*	232	13.2
Hipertensión*	58	3.3
Hipotensión, Incluyendo Hipotensión Ortostática*	30	1.7
Hipotermia periférica*	21	1.2

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*Representa un concepto médico, incluyendo varios Términos preferidos (PTs) de MedDRA similares.

Pediátricos

Eventos adversos que surgen del tratamiento

Se estudió ritonavir en 265 pacientes pediátricos de edad mayor a 1 mes a 21 años de edad. El perfil de eventos adversos pediátricos observado durante los estudios clínicos y durante la experiencia postmercadeo fue similar al de los pacientes adultos.

Vómito, diarrea y erupción cutánea/alergia eran los únicos eventos adversos relacionados con el fármaco, de intensidad moderada a severa, observados en mayor o igual a 2% de los pacientes pediátricos enrolados en los estudios clínicos de ritonavir.

Ocurrieron las siguientes anomalías de laboratorio grados 3-4 en mayor o igual a 3% de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento sólo con ritonavir o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa: neutropenia (9%), hiperamilasemia (7%), trombocitopenia (5%), anemia (4%) y AST elevado (3%).

Experiencia postmercadeo

Trastornos del sistema nervioso

Ha habido reportes post-mercadeo de ataques. No se ha establecido la relación causa-efecto.

Trastornos de la nutrición y de metabolismo

Se ha reportado deshidratación asociada usualmente con síntomas gastrointestinales que algunas veces resultan en hipotensión, síncope o insuficiencia renal. Síncope, Hipotensión ortostática, se ha reportado también insuficiencia renal sin deshidratación conocida.

Trastornos cardiacos

Se ha reportado infarto del miocardio

Trastornos de las mamas y del sistema reproductivo

Se ha reportado menorragia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Necrólisis epidérmica tóxica (NET).**

**Trastornos renales y urinarios
Nefrolitiasis**

Determinaciones de laboratorio

Tabla 5:
Pacientes adultos que exceden los criterios límite extremos para las variables de química clínica y hematología, en los estudios combinados en fase II/fase III.

Variable		n	%
QUÍMICA			
Glucosa	(alto) mayor que 250 mg/dL	6	1
Glucosa	(bajo) menor que 40 mg/dL	1	menor que 1
BUN	(alto) mayor que 120 mg/dL	0	0
Creatinina	(alto) mayor que 3,6 mg/dL	1	menor que 1
Ácido úrico	(alto) mayor que 12 mg/dL	20	2
Sodio	(alto) mayor que 157 mEq/L	2	menor que 1
Sodio	(bajo) menor que 123 mEq/L	2	menor que 1

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potasio	(alto) mayor que 6 mEq/L	5	menor que 1
Potasio	(bajo) menor que 3 mEq/L	15	2
Cloruro	(alto) mayor que 122 mEq/L	4	menor que 1
Cloruro	(bajo) menor que 84 mEq/L	1	menor que 1
Calcio, total	(alto) mayor que 12,6 mEq/L	1	menor que 1
Calcio, total	(bajo) menor que 6,9 mEq/L	8	1
Fósforo inorgánico	(alto) mayor que 7,0 mg/dL	1	menor que 1
Fósforo inorgánico	(bajo) menor que 1,4 mg/dL	0	0
Magnesio	(alto) mayor que 2,9 mEq/L	10	1
Magnesio	(bajo) menor que 1,0 mEq/L	5	menor que 1
Albúmina	(alto) mayor que 6,7 g/dL	0	0
Albúmina	(bajo) menor que 2g/dl	2	menor que 1
Bilirrubina total	(alto) mayor que 3,6 mg/dL	11	1
Fosfatasa alcalina	(alto) mayor que 550 UI/L	10	1
SGOT (AST)	(alto) mayor que 180 UI/L	37	4
SGPT (ALT)	(alto) mayor que 215 UI/L	53	6
LDH	(alto) mayor que 1170 UI/L	5	menor que 1
GGT	(alto) mayor que 300 UI/L	102	12
Colesterol	(alto) mayor que 5 x ULN ¹	0	0

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triglicéridos	(alto) mayor que 1500 mg/dL	69	7
Amilasa	(alto) mayor que 2 x ULN ¹	20	2
CPK	(alto) mayor que 1000 UI/L	71	8
HEMATOLOGÍA			
Hemoglobina	(alto) mayor que 21 g/dL	0	0
Hemoglobina	(bajo) menor que 8 g/dL	23	3
Hematocrito	(bajo) menor que 30%	77	8
RBC	(bajo) menor que $3,0 \times 10^{12}/L$	89	9,5
WBC	(alto) mayor que $25 \times 10^9/L$	8	1
WBC	(bajo) menor que $2.5 \times 10^9/L$	146	16
Recuento de plaquetas	(bajo) menor que $20 \times 10^9/L$	4	menor que 1
Neutrófilos	(alto) mayor que $20 \times 10^9/L$	9	1
Neutrófilos	(bajo) menor o igual que $0,5 \times 10^9/L$	2 5	3
Eosinófilos	(alto) mayor que $1,0 \times 10^9/L$	1 5	2
Tiempo de pro-trombina	(alto) mayor que 1,5 x ULN ¹	6	1
Tiempo parcial activado de trombolastin	(alto) mayor que 2,3 x ULN ¹	3	menor que 1
¹ ULN = límite superior del rango normal			

Nuevas interacciones

Acta No. 20 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones fármaco-fármaco

Cuando se coadministre ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para los inhibidores de la proteasa incluyendo información de las interacciones Fármaco-fármaco.

Estos ejemplos son una guía y no se consideran una lista completa de todos los medicamentos posibles que pueden interactuar con ritonavir. El profesional de la salud debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

Efectos sobre ritonavir

Agentes que incrementan la actividad de la isoforma CYP3A (por ejemplo, el fenobarbital, la carbamazepina, la dexametasona, la fenitoína, la rifampicina y la rifabutina), podría esperarse un incremento de la eliminación de ritonavir, resultando en concentraciones reducidas de ritonavir en plasma.

El uso del tabaco está asociado con una disminución del 18% en el valor del área bajo la curva (ABC) de ritonavir.

Efectos sobre los fármacos administradas simultáneamente:

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP), clasificadas en el siguiente orden: CYP3A4 mayor que CYP2D6 mayor que CYP2C9 mayor que CYP2C19 mucho mayor que CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. Existe evidencia que ritonavir puede inducir las enzimas Glucuronil transferasa, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19; por consiguiente, las concentraciones reducidas en plasma del otro fármaco y la pérdida de los efectos terapéuticos durante la coadministración de ritonavir, puede significar la necesidad de cambiar la dosificación de estos agentes. Además, los fármacos listados en la sección “CONTRAINDICACIONES”, la Tabla 3 resume algunos fármacos prescritos comúnmente, catalogadas por la magnitud prevista de interacción que podría resultar, si se administra simultáneamente con ritonavir. La coadministración de ritonavir y de fármacos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en incremento en las concentraciones en plasma del otro fármaco, lo cual podría aumentar o prolongar sus efectos adversos y sus efectos terapéuticos. Se recomienda un control cuidadoso de los efectos adversos y de los efectos terapéuticos, al ser administrados concomitantemente estos fármacos con ritonavir. Pueden requerirse reducciones de la dosificación para aquellos agentes que son metabolizados extensamente por la

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



isoforma CYP3A. Se han reportado eventos cardiacos y neurológicos al ser administrado simultáneamente ritonavir con la disopiramida, mexiletina, nefazodona o fluoxetina. No puede excluirse la posibilidad de interacción del fármaco.

Alprazolam

La coadministración del alprazolam con ritonavir resultó en una reducción estadísticamente significativa en los valores promedio $C_{m\acute{a}x}$ del alprazolam (16%), pero no en los valores promedio del ABC (12%). Similarmente se observó un efecto estadísticamente significativo sobre la curva efecto de sedación, pero no sobre el grado de sedación. El leve deterioro psicomotor fue confundido con un efecto de aprendizaje. Estos resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos son inconsistentes al considerar el efecto farmacológico del alprazolam. Estos resultados no fueron considerados clínicamente significativos.

Amprenavir

Los reportes de la literatura han mostrado que las concentraciones del inhibidor de la proteasa del VIH, el amprenavir, aumentan al ser administrado este fármaco simultáneamente con ritonavir.

Agentes Anticancerígenos (Abemaciclib, apalutamida, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina): Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se coadministran con ritonavir, resultando en la posibilidad de un aumento en la incidencia de eventos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. La administración concomitante de venetoclax o ibrutinib con ritonavir puede aumentar la exposición a venetoclax o ibrutinib que puede resultar en un riesgo grave de síndrome de lisis tumoral.

La coadministración de encorafenib o ivosidenib con ritonavir puede aumentar la exposición al encorafenib o ivosidenib, lo que puede aumentar potencialmente el riesgo de eventos adversos graves, como la prolongación del intervalo QT. El uso concomitante de Norvir con apalutamida está contraindicado.

Bedaquilina: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con una dosis simple de 400mg de bedaquilina y lopinavir/ritonavir 400/100mg dos veces al día por 24 días, la exposición de bedaquilina (ABC) se incrementó un 22%. Bedaquilina debe utilizarse con precaución con ritonavir, solamente si el beneficio de la administración supera el riesgo.

Bosentán:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de bosentán y ritonavir puede aumentar las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de bosentán en estado de equilibrio y el área bajo la curva (ABC). Consulte el inserto de bosentán para información adicional de prescripción.

Bupropión:

El Bupropión se metaboliza principalmente con la isoforma CYP2B6. La administración simultánea del Bupropión con dosis repetidas de ritonavir, se espera que reduzca los niveles del Bupropión.

Buspirona:

La buspirona se metaboliza principalmente con la isoforma CYP3A4. La administración simultánea de la buspirona con fármacos que inhiben fuertemente la isoforma CYP3A, tal como el ritonavir, se espera que eleve sustancialmente los niveles de la buspirona. Al ser administrada simultáneamente con ritonavir, se recomienda usar con precaución una reducción de la dosis o usar una baja dosis de la buspirona.

Claritromicina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir 200 mg cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas, resultó en una marcada inhibición del metabolismo de la claritromicina. La $C_{m\acute{a}x}$ de la claritromicina aumentó el 31%, la $C_{m\acute{i}n}$ aumentó el 182% y el valor ABC aumentó el 77% con la administración simultánea de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de la 14-[R]-hidroxi-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina, no sería necesaria una reducción de la dosificación en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, deben considerarse los siguientes ajustes de la dosificación: para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CLCR) de 30 a 60 mL/min la dosis de la claritromicina debe reducirse el 50%. Para los pacientes con valores CLCR menor a 30 mL/min, la dosis de la claritromicina debe reducirse el 75%. Dosis de la claritromicina mayores de 1 g/día no deben administrarse simultáneamente con ritonavir.

Colchicina:

Se espera que la concentración de colchicina aumente cuando se coadministra con ritonavir. Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina y ritonavir.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Delamanida:

No hay disponible un estudio de interacción entre fármacos utilizando únicamente ritonavir. En un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con delamanida 100mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100mg dos veces al día por 14 días, las exposiciones de delamanida y el metabolito de delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc que se encuentra asociado a DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida

Delavirdina:

La delavirdina es un inhibidor del metabolismo mediado por la isoforma CYP3A. En un estudio publicado, la administración simultánea de dosis clínicas de la delavirdina, 400 mg administrados 3 veces al día con ritonavir, 600 mg administrados dos veces al día (n=12 pacientes infectados con el VIH), se reportó un aumento de los valores de la C_{máx} y del ABC de ritonavir en estado de equilibrio en aproximadamente 50% y de la C_{mín} alrededor del 75%.

Basados en la comparación de los datos históricos, la farmacocinética de la delavirdina no pareció estar afectada por ritonavir. Al usarse en combinación con la delavirdina, debe considerarse una disminución de la dosis de ritonavir.

Desipramina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir 500 mg cada 12 horas y una sola dosis de la desipramina 100 mg, resultó en un aumento promedio del 145% en el valor ABC de la desipramina. Debe considerarse reducción de la dosificación de la desipramina en pacientes que toman esta combinación.

Didanosina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir 600 mg cada 12 horas y didanosina 200 mg cada 12 horas, resultó en una reducción de los valores respectivos de la C_{máx} y del ABC de la didanosina en 16% y 13%, respectivamente. En contraste, se observó poco o ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. No será necesaria una alteración de la dosis de la didanosina durante la terapia concomitante con ritonavir; no obstante, la dosificación de los dos fármacos debe estar separada por 2,5 horas para evitar incompatibilidad entre las formulaciones.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Digoxina:

Un reporte de la literatura ha mostrado que la administración simultánea de ritonavir (300 mg cada 12 horas) y la digoxina, resultó en niveles significativamente incrementados de la digoxina. Debe ejercerse precaución al administrarse simultáneamente ritonavir con la digoxina, con control apropiado de los niveles de digoxina en suero.

Disulfiram/metronidazol:

La solución de ritonavir y las cápsulas de gelatina blanda contienen etanol (43% y 12% respectivamente), por consiguiente, la administración simultánea de ritonavir y del disulfiram o de fármacos con reacciones similares a la del disulfiram (por ejemplo, metronidazol), debe evitarse.

Efavirenz:

En voluntarios sanos que recibían 500 mg dos veces al día de ritonavir con 600 mg del efavirenz administrados una vez al día, el valor ABC en estado de equilibrio del efavirenz aumentó el 21%. Se observó un incremento asociado en el valor ABC de ritonavir del 17%

Elagolix:

La coadministración de elagolix con ritonavir puede aumentar la exposición a elagolix mediante la inhibición de CYP3A y P-gp. Los eventos adversos graves conocidos para elagolix incluyen ideación suicida y elevaciones de la transaminasa hepática. Además, elagolix es un inductor débil/ moderado de CYP3A, que puede disminuir la exposición a ritonavir. Consulte el inserto de elagolix para obtener información sobre la dosificación con inhibidores potentes de CYP-3A4

Fentanilo:

Ritonavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda un cuidadoso seguimiento de los efectos terapéuticos y eventos adversos (como la depresión respiratoria) cuando fentanilo es coadministrado con ritonavir.

Inhibidores de la quinasa (vea también los agentes anticáncer)

Fostamatinib: la administración concomitante de fostamatinib con lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo que puede producir eventos adversos relacionados con la dosis, como hepatotoxicidad y neutropenia.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glecaprevir/pibrentasvir:

No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/ pibrenstavir y lopinavir/ritonavir debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con un aumento de la exposición al GLE.

Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona (inhalaado, inyetable o intranasal)

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Considerar alternativas al propionato de fluticasona, budesonida, y triamcinolona inyetable, particularmente durante el uso a largo plazo

Ácido fusídico:

La administración simultánea de los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir con el ácido fusídico, se espera que aumenten las concentraciones del ácido fusídico, así como también del inhibidor de la proteasa en plasma.

Hypericum perforatum (hierba de San Juan):

Los pacientes que usan la terapia de ritonavir no deben tomar simultáneamente productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede esperarse que produzca reducidas concentraciones de ritonavir en plasma. Este efecto puede deberse a una inducción de la isoforma CYP3A4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Indinavir:

Ritonavir inhibe el metabolismo mediado por la isoforma CYP3A del indinavir.

En individuos sanos, 200 mg a 400 mg de ritonavir administrados dos veces diarias con una sola toma de 400 mg a 600 mg de la dosis del indinavir, aumentó el valor ABC del indinavir en 185% a 475%, la C_{máx} en 21% a 110% y la C_{mín} en 11 a 33 veces, en relación con la dosis de 400 mg a 600 mg del indinavir, administrado solo. La administración simultánea de 400 mg de ritonavir y 400 mg de indinavir, dos veces al día con una comida, produjo un valor ABC similar del indinavir, un aumento de 4 veces en la C_{mín} y una disminución del 50% al 60% en la C_{máx}, al ser comparado con los datos resultantes de la administración de 800 mg de indinavir, 3 veces al día bajo condiciones de ayuno. La administración simultánea de ritonavir con el indinavir resultará en incrementadas concentraciones del indinavir en suero. Existen datos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



limitados de seguridad y eficacia disponibles acerca del uso de esta combinación en pacientes. El riesgo de nefrolitiasis puede estar aumentado cuando las dosis del indinavir son iguales o mayores a 800 mg, administradas dos veces al día con ritonavir. Se debe garantizar una adecuada hidratación y control de los pacientes.

Ketoconazol:

La administración simultánea de ritonavir (500 mg cada 12 horas) y del ketoconazol (200 mg cada día), resultó en un aumento del valor ABC24 promedio del ketoconazol y de la C_{máx} en 244% y 55%, respectivamente. La vida media promedio del ketoconazol aumentó de 2,7 a 13,2 horas. El ABC24 promedio y la C_{máx} de ritonavir aumentaron el 18% y el 10%, respectivamente. No es necesario hacer ajuste de la dosis de ritonavir; sin embargo, deben usarse con precaución dosis del ketoconazol de 200 mg/día o mayores en combinación con ritonavir y puede considerarse una reducción de la dosis del ketoconazol.

Lomitapida:

La lomitapida es un sustrato sensible para el metabolismo del CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, mientras que los inhibidores fuertes aumentan la exposición aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 con lomitapida está contraindicado.

Maraviroc:

La administración concomitante de maraviroc con ritonavir aumentará los niveles plasmáticos de maraviroc. La dosis de maraviroc debe reducirse durante la coadministración con ritonavir. Para mayor detalle ver la información completa de prescripción de maraviroc.

Metadona:

La administración simultánea de ritonavir con la metadona se espera que reduzca las concentraciones de la metadona. Puede considerarse un aumento de la dosificación de la metadona.

Nelfinavir:

Las interacciones entre ritonavir y el nelfinavir es probable que involucren tanto la inhibición como la inducción del citocromo P450. La administración simultánea de 400 mg, administrados dos veces diarias, aumenta significativamente las concentraciones del M8 (el principal metabolito activo del nelfinavir) y resulta en un incremento más pequeño en las concentraciones del nelfinavir. En un estudio

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizado con 10 pacientes, la dosis de 750 mg del nelfinavir y de 400 mg de ritonavir, administradas dos veces por día, produjeron un valor del ABC del nelfinavir (160%), C_{máx} (121%) y C_{mínima} efectiva (123%), levemente más altos que los datos históricos del nelfinavir a la dosis de 750 mg, administrada como monoterapia 3 veces al día. El valor ABC del M8 aumentó en un 347%.

Anticonceptivos orales o parches anticonceptivos:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir, a la dosis de 500 mg administrada cada 12 horas y una combinación fija oral del anticonceptivo, resultó en reducciones de la C_{máx} promedio y del valor ABC del etinil estradiol del 32% y 40%, respectivamente. Deben considerarse dosis incrementadas de los anticonceptivos orales o de los parches anticonceptivos que contienen etinil estradiol o métodos alternos de anticoncepción.

Quetiapina:

Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de quetiapina para instrucciones de dosificación.

Raltegravir:

Un estudio farmacocinético demostró que la coadministración de ritonavir 100mg BID y raltegravir 400mg en dosis única, resultó en una leve reducción de C_{12h} (concentración plasmática a las 12 horas), ABC_{0-∞} y C_{máx} de raltegra-vir, en 1%, 16% y 24%, respectivamente.

Rifabutina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir, a la dosis de 500 mg administrada cada 12 horas y el rifabutina, resultó en un aumento aproximado de 4 veces y 35 veces el valor del ABC del rifabutina y de su metabolito activo 25-O-deacetil rifabutina, respectivamente. El significado de esta interacción fue confirmado en los estudios clínicos.

Se recomienda una reducción de la dosis del rifabutina de al menos $\frac{3}{4}$ partes la dosis usual de 300 mg/día (por ejemplo, 150 mg administrados día de por medio o 3 veces por semana). Puede ser necesaria una reducción de la dosificación posterior.

Rivaroxabán:

La coadministración de ritonavir y rivaroxabán resultó en una mayor exposición de rivaroxabán, lo cual puede llevar a riesgo de aumento en el sangrado.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Saquinavir:

Un estudio farmacocinético demostró que ritonavir inhibe ampliamente el metabolismo del saquinavir, resultando en concentraciones ampliamente incrementadas del saquinavir en plasma. Después de aproximadamente 4 semanas de un régimen combinado de cápsulas de gelatina dura del saquinavir (400 o 600 mg bid) y ritonavir (400 ó 600 mg bid) en pacientes infectados con el VIH, los valores ABC del saquinavir eran al menos 17 veces mayores que los valores históricos ABC de los pacientes que recibieron saquinavir 600 mg tid, sin ritonavir. Cuando se empleó en terapia combinada hasta por 24 semanas, dosis mayores de 400 mg bid de ritonavir o saquinavir, se asociaron con un aumento de los eventos adversos. Las exposiciones en plasma logradas con el Invirase® saquinavir mesilato cápsulas de gelatina dura (400 mg bid) y rito-navir (400 mg bid), son similares a las logradas con el Fortovase® cápsulas de gelatina blanda del saquinavir (400 mg bid) y ritonavir (400 mg bid).

Saquinavir y ritonavir no se deben administrar simultáneamente con la rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando aumento en los niveles de las transaminasas), si se administran simultáneamente estos 3 fármacos.

Simeprevir:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de simeprevir, una vez al día, con 100 mg de ritonavir bid, resultó en un incremento de las concentraciones de simeprevir. No se recomienda la coadministración de ritonavir y simeprevir.

Inhibidores de la PDE-5:

Avanafil:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de avanafil 50mg con ritonavir 600mg c/12h, resultó en un aumento del ABCinf y C_{máx} de aproximadamente 13 y 2.4 veces, respectivamente. No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil

Sildenafil:

Usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de 25 mg, administradas cada 48 horas, con un control incrementado de los eventos adversos. La administración simultánea de ritonavir y el sildenafil se espera que incremente sustancialmente las concentraciones del sildenafil (aumento

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 11 veces del valor ABC) y puede resultar en un aumento de los eventos adversos asociados con el sildenafil, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.

El uso simultáneo del sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)

Tadalafil:

Usar el tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg, administradas cada 72 horas, con un control incrementado de los eventos adversos. Cuando tadalafil es usado concomitantemente con ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, consulte el inserto del tadalafil para información adicional de prescripción.

Vardenafil:

Usar el vardenafil con precaución a dosis reducidas de no más de 2,5 mg administradas cada 72 horas, con control incrementado de los eventos adversos.

Trimetoprim-sulfametoxazol:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir a la dosis de 500 mg administrada cada 12 horas y Trimetoprim-sulfametoxazol, resultó en una reducción del 20% del valor ABC del sulfametoxazol y en un aumento del 20% del valor ABC del trimetoprim. No será necesario hacer un ajuste de la dosis del Trimetoprim-sulfametoxazol durante la terapia concomitante con ritonavir.

Teofilina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir a la dosis de 500 mg administrada cada 12 horas y teofilina, resultó en una reducción del 43% del valor ABC de la teofilina. Puede requerirse un aumento de la dosis de la teofilina.

Trazodona:

La administración concomitante de ritonavir y la trazodona puede aumentar las concentraciones de trazodona.

Se han observado eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se administra trazodona con un inhibidor de la isoforma CYP3A4, tal como

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ritonavir, la combinación debe usarse con precaución y deberá considerarse una dosis más baja de trazodona.

Voriconazol:

Un estudio ha mostrado que la terapia concomitante de ritonavir, a la dosis de 400 mg administrada cada 12 horas, con el voriconazol, disminuyó el valor promedio ABC del voriconazol en un 82% en estado de equilibrio; por consiguiente, está contraindicada la administración concomitante de estos fármacos.

Warfarina:

En un estudio farmacocinético, las dosis múltiples de ritonavir (400 mg BID) afectaron diferencialmente la farmacocinética de la dosis individual de los enantiómeros de la warfarina. El valor ABC de la S-warfarina no fue estadísticamente significativo, pero se afectó variablemente con ritonavir. El valor ABC de la R-warfarina, menos potente, disminuyó en promedio un 33% durante la administración concomitante con ritonavir. El efecto neto de la terapia concomitante con ritonavir sobre el efecto anticoagulante de la warfarina, es difícil de predecir, basados en estos resultados farmacocinéticos. Está indicado hacer un control inicial frecuente del INR durante la administración concomitante de ritonavir y la warfarina.

Boceprevir:

Boceprevir y el Ritonavir en combinación con otros Inhibidores de la proteasa del VIH (Atazanavir, Lopinavir, Darunavir) pueden reducir potencialmente la efectividad de las moléculas cuando se administran de forma concomitante en pacientes coinfectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Hepatitis C (VHC).

Zidovudina:

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de ritonavir a la dosis de 300 mg administrada cada 6 horas y la zidovudina (AZT) administrada a la dosis de 200 mg cada 8 horas, resultó en una reducción de la C_{máx} y del valor ABC de la zidovudina del 27% y del 25%, respectivamente. En contraste, se observó un leve efecto o ninguno sobre la farmacocinética de ritonavir. No debería ser necesario hacer un ajuste de la dosis del AZT durante la administración concomitante con ritonavir.

Tabla 2

Efecto sobre el valor ABC y la C_{máx} durante la administración simultánea de ritonavir con otros fármacos.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármaco	Efecto sobre ritonavir			
	Dosis de ritonavir	n	Valor ABC (%) [IC 95%]	Cmáx (%) [IC 95%]
Clarithromicina 500 mg cada 12 horas, por 4 días	200 mg cada 8 horas durante 4 días	22	↑ 12% (2, 23%)	↑15% (2, 28%)
Didanosina 200 mg cada 12 horas, durante 4 días	600 mg cada 12 horas, durante 4 días	12	↔	↔
Fluconazol 400 mg en el día 1, 200 mg diarios durante 4 días	200 mg cada 6 horas, durante 4 días	8	↑12% (5, 20%)	↑15% (7, 22%)
Fluoxetina 30 mg cada 12 horas, durante 8 días	600 mg única dosis	16	↑ 19% (7, 34%)	↔
Rifampin 600 mg ó 300 mg diarios por 10 días	500 mg cada 12 horas durante 20 días	7,9*	↓35% (7, 55%)	↓25% (-5, 46%)
Zidovudina 200 mg cada 8 horas, durante 4 días	300 mg cada 6 horas, durante 4 días	10	↔	↔
↑ = indica aumento ↓ = indica reducción ↔ = indica sin cambio (*) = diseño de grupo paralelo, ingresaron individuos que estaban recibiendo la terapia combinada y regímenes de control, respectivamente.				

Tabla 3:
Efectos previstos sobre los fármacos administrados simultáneamente con ritonavir (las medicaciones contraindicadas aparecen listadas en la columna 1).

	Fármacos representativos con previsión teórica de la categoría de interacción
--	---

Acta No. 20 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de fármaco	Medicaciones contraindicadas	Grande ¹ ↑ABC ²	Moderada ¹ ↑ABC ²	Moderada ¹ o ↓ABC ²	Desconocido	Posible ↓ABC ²
Analgésicos , narcóticos		Alfentanil Fentanil	Hidrocodona Oxicodona Propoxifeno Tramadol		Levometadil (LAAM)	Codeína Hidromor- fona Meperidi- na* Metadona* Morfina
Analgésicos no esteroideos				Diclofenaco Flurbiprofeno Ibuprofeno Indometacina Piroxicam	Nabumetona Sulindac	Ketoprofe- No Ketorolac o Naproxen o
Antiarrítmi- cos	Amiodarona Dronedarona Encainida Flecainida Propafenona Quinidina	Lidocaína	Disopiramid a Mexiletino		Tocainida ⁴	
Antiasmáti- co						Teofilina*
Antimicrobia- nos macrólidos		Eritromicina	Claritromicin a*			
Antimicrobi- a-nos esteroidales	Ácido fusídico					
Anticonvulsi- - vantes		Carbamaze- pina	Clonazepam Etosuximida		Fenobarbital	Divalproex Lamotrigi- na Fenitoína

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antidepresivos tricíclicos			Amitriptilina Clomipramina Desipramina * Imipramina Maprotilina Nortriptilina Trimipramina		Doxepin ⁴	
Antidepresivos, ISRS y no tricíclicos		Nefazodona Sertralina	Fluoxetina Paroxetina Trazodona* Venlafaxina		Fluvoxamina	Bupropión
Antidiarreico						Difenoxilato Loperamida
Antieméticos, procinéticos	Cisaprida		Dronabinol Ondansetron		Proclorperazina ⁴ Prometazina ⁴	Metoclopramida
Agentes antifúngicos	Voriconazol	Itraconazol Ketoconazol * Miconazol				
Agente Antigotoso	Colchicina					
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Loratadina				
Antihipertensivos	Alfuzosin	Bosentán		Losartán	Doxazosina ⁴ Prazosina ⁴ Terazosina ⁴	

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antimicobacteriano		Rifabutin*			Etionamida	
Antiparasitarios		Quinina		Proguanil	Albendazol Cloroquina Metronidazol Primaquina Pirimetamina Trimetrexato	Atovaquona
Antipsicóticos	Blonanserin					
Agentes antiulcerosos				Lansoprazol Omeprazol		
Beta-bloqueadores			Metoprolol Penbutolol Pindolol Timolol	Propranolol	Betaxolol ⁴	
Beta 2 agonistas (acción Prolongada)	Salmeterol					
Bloqueadores del canal de calcio	Bepridil	Amlodipina Diltiazem Felodipina Isradipina Nicardipina Nifedipina Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina Verapamilo				
Agentes quimioterapéuticos	Apalutamida Neratinib	Abemaciclib Encorafeni Tamoxifeno Dasatinib si-denib Nilotinib	Etoposida Fostamatinib, meta-bolito R406 Paclitaxel Vinblastin Vincristina	Ciclofosfamida ³ Ifosfamida ³	Apalutamida ⁴ Daunorubicina ⁴ Doxorubicina ⁴	

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alcaloides del ergot y sus derivados	Dihidroergotamina Ergonovina ¹¹ Ergotamina Metilergonovina ¹¹	Bromocriptina			Metisergida ⁴	
Antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina					Elagolix ⁴	
Agente hemoreológico					Pentoxifilina	
Productos herbales	Hierba de San Juan					
Antivirales VHC		Glecaprevir/ pibrentasvir				
Antivirales VIH		Atazanavir Darunavir (Fos) amprenavir Indinavir* Saquinavir* Tipranavir	Maraviroc		Nevirapina ⁴	
Hipoglucémicos				Glimepirida Glipizida Gliburida Tolbutamida		
Hipolipidémicos	Lomitapida Lovastatina Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina		Gemfibrozil	Clofibrato

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunosupresores		Ciclosporina Everolimus ⁴ Tacrolimus Sirolimus (rapamicina)				
Neurolépticos	Pimozida		Clorpromazina Haloperidol Perfenazina Risperidona Tioridazina			Clozapina
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil indicado para la PAH	Avanafil Sildenafil indicado para la ED Tadalafil Vardenafil				
Hipnóticos, sedantes	Midazolam Triazolam	Buspirona	Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem			Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam
Esteroides		Dexametasona Fluticasona*	Prednisona			Etinil estradiol*
Estimulantes			Dexfenfluramina Metanfetamina		Metilfenidato	

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PAH = hipertensión arterial pulmonar, por sus siglas en inglés
ED = disfunción eréctil, por sus siglas en inglés
[1] Grande = mayor que 3X; moderado = 1.5 – 3X
[2] ABC = área bajo la curva concentración en plasma versus tiempo, una medida de la exposición del fármaco
[3] Un incremento en el valor ABC de la ciclofosfamida y la ifosfamida, ambas activadas por el CYP, puede corresponder a una disminución en el valor ABC del metabolito(s) activo(s) y a una posible disminución en la eficacia de estos fármacos.
[4] Un posible aumento en la concentración es más probable al combinarse con la terapia de ritonavir
(* Se hizo un estudio de interacción clínica del fármaco

Adicionalmente, los siguientes medicamentos pueden interactuar con ritonavir o afectar los niveles de ritonavir o ser afectados por el uso de ritonavir:

- **Derivados de la anfetamina:** Ritonavir dosificado como agente antirretroviral es probable que produzca la inhibición de CYP2D6 y se espera un aumento de la concentración de anfetamina y sus derivados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos terapéuticos y las reacciones adversas durante la coadministración de anfetamina o sus derivados y ritonavir dosificado como agente antirretroviral.
- **Buprenorfina, Norbuprenorfina, Metabolitos del glucurónido:** En la población de pacientes tolerantes a opiodes el incremento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produce cambios farmacodinámicos clínicamente significativos. Por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de buprenorfina ni de ritonavir cuando se prescriben los dos juntos.
- **Petidina, norpetidina:** La coadministración con ritonavir probablemente resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de petidina y norpetidina por lo que está contraindicada.

Adicionalmente, para continuar con el trámite la Sala Especializada de Medicamentos considera lo siguiente:

En el ítem de dosificación y grupo etario, debe incluir la información sobre la población pediátrica, por lo tanto debe ajustarse de la siguiente manera:

Directrices generales de posología: los prescriptores deben consultar la información de prescripción completa y la información de los estudios clínicos de los inhibidores de la proteasa si se coadministran con una dosis reducida de ritonavir.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

Tabletas

La dosis recomendada de ritonavir es de 600 mg (6 tabletas), administrada dos veces al día vía oral (un total de 1200 mgr al día) y debe administrarse preferiblemente con los alimentos.

Ritonavir tabletas debe ser ingerido como tabletas completas sin masticarlas, romperlas ni triturarlas.

Titulación de la dosis

El uso de un programa de titulación de la dosis puede ayudar a reducir los eventos adversos que surgen del tratamiento, mientras se mantienen niveles apropiados de ritonavir en plasma. Ritonavir debe iniciarse a una dosis no inferior a 300 mg administrados dos veces diarias por un período de 3 días y aumentar la dosis en incrementos de 100 mg administrados dos veces diarias hasta 600 mg administrados dos veces diarias, durante un período no mayor a 14 días. Los pacientes deben ser conscientes que los eventos adversos observados frecuentemente, tales como alteraciones gastrointestinales leves a moderadas y parestesias, pueden disminuir durante el curso de la terapia. Los pacientes no deben mantener una dosis de 300 mg, administrada dos veces diarias, por más de 3 días.

Regímenes de combinación que contienen IP dual:

La experiencia clínica con una terapia dual que incluye dosis terapéuticas de ritonavir con otro inhibidor de la proteasa (IP) es limitada. Ritonavir inhibe extensamente el metabolismo de la mayoría de inhibidores de proteasa disponibles.

Por consiguiente, deben tenerse en cuenta la interacción farmacocinética y los datos de seguridad de los agentes involucrados, al considerar la terapia dual con ritonavir. En esta clase de agentes existe una extensa resistencia cruzada. Se debe considerar la combinación de dos PI que cubran mínimamente los patrones de resistencia. El uso de ritonavir en tales regímenes debe estar guiado por estos factores.

Para el uso de ritonavir con el saquinavir se ha usado una titulación cautelosa de la dosis al comenzar la terapia con ritonavir a una dosis de 300 mg, administrados dos veces diarias.

Para el uso de ritonavir con el indinavir se ha usado una titulación cautelosa de la dosis al comenzar la terapia con ritonavir a una dosis de 200 mg, administra dos dos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces diarias, con incrementos de 100 mg administrados dos veces diarias hasta alcanzar 400 mg, administrados dos veces diarias en el intervalo de dos semanas.

Pacientes pediátricos

Ritonavir debe ser usado en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis recomendada de ritonavir en niños mayores de 1 mes de edad es de 350 a 400 mg/m² de área de superficie corporal, administrada dos veces al día vía oral, sin exceder la dosis de 600 mg administrados dos veces diarias. Ritonavir debe ser iniciado a la dosis de 250mg/m² y puede aumentarse la dosis a intervalos de 2 a 3 días en 50 mg/m² de área de superficie corporal, administrada dos veces al día. Si los pacientes no toleran la máxima dosis diaria debido a eventos adversos, se debe usar como terapia de mantenimiento la máxima dosis tolerada en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Directrices para la dosificación pediátrica				
Área de superficie corporal (ASC) (m ²)	Dosis de 250mg/m ² administrada dos veces diarias	Dosis de 300mg/m ² administrada dos veces diarias	Dosis de 350mg/m ² administrada dos veces diarias	Dosis de 400mg/m ² administrada dos veces diarias
0.20	0.6ml (50mg)	0.75ml (60mg)	0.9ml (70mg)	1.0ml (80 mg, una tableta)
0.25	0.8ml (62.5mg)	0.9ml (75mg)	1,1,ml (87.5mg)	1.25mg,(100mg, una tableta)
0.50	1.6ml (125mg)	1.9 ml (150mg)	2.2ml (175mg)	2,5mg (200mg, 2 tabletas)
0.75	2.3ml (187,5ml)	2.8 ml (225mg)	3.3,ml (262,5 mg)	3.75 ml (300mg, 3 tabletas)
1.00	3.1 ml (250mg)	3.75ml (300mg)	4.4 ml (350mg)	5.0ml (400mg, 4 tabletas)
1.25	3.9 (312,5mg)	4.7ml (375mg)	5.5ml (437.5ml)	6.25mg (50mg, 5 tabletas)
1.50	4.7 ml (375mg)	5.6ml (450mg)	6.6ml (525mg)	7.5 mg (600mg, 6 tabletas)

El área de superficie corporal puede calcularse con la siguiente ecuación: $ASC (m^2) = Raíz\ cuadrada = [altura(cm) \times peso (kg) / 3600]$ o $[altura (cm) \times peso (Kg) / 3600]^{1/2}$

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala considera que en el ítem de advertencias y precauciones debe incluir la información de dos llamados a revisión de oficio que se encuentran en las actas No. 30 de 2016 numeral 3.6.1 y Acta 08 de 2017 numeral 3.6.1

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en cualquier paciente que tiene una infección actual o previa con VHB y se encuentra en tratamiento con algún Antiviral de Acción Directa (DAA) para el virus de la hepatitis C.

Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.

Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.

Directrices generales de posología: los prescriptores deben consultar la información de prescripción completa y la información de los estudios clínicos de los inhibidores de la proteasa si se coadministran con una dosis reducida de ritonavir.

Adultos

Tabletas

La dosis recomendada de ritonavir es de 600 mg (6 tabletas), administrada dos veces al día vía oral (un total de 1200 mgr al día) y debe administrarse preferiblemente con los alimentos.

Ritonavir tabletas debe ser ingerido como tabletas completas sin masticarlas, romperlas ni triturarlas.

Titulación de la dosis

El uso de un programa de titulación de la dosis puede ayudar a reducir los eventos adversos que surgen del tratamiento, mientras se mantienen niveles apropiados de ritonavir en plasma. Ritonavir debe iniciarse a una dosis no inferior a 300 mg administrados dos veces diarias por un período de 3 días y aumentar la dosis en incrementos de 100 mg administrados dos veces diarias hasta 600 mg administrados dos veces diarias, durante un período no mayor a 14 días. Los pacientes deben ser conscientes que los eventos adversos observados frecuentemente, tales como alteraciones gastrointestinales leves a moderadas y parestesias, pueden disminuir

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el curso de la terapia. Los pacientes no deben mantener una dosis de 300 mg, administrada dos veces diarias, por más de 3 días.

Regímenes de combinación que contienen IP dual

La experiencia clínica con una terapia dual que incluye dosis terapéuticas de ritonavir con otro inhibidor de la proteasa (IP) es limitada. Ritonavir inhibe extensamente el metabolismo de la mayoría de inhibidores de proteasa disponibles.

Por consiguiente, deben tenerse en cuenta la interacción farmacocinética y los datos de seguridad de los agentes involucrados, al considerar la terapia dual con ritonavir. En esta clase de agentes existe una extensa resistencia cruzada. Se debe considerar la combinación de dos PI que cubran mínimamente los patrones de resistencia. El uso de ritonavir en tales regímenes debe estar guiado por estos factores.

Para el uso de ritonavir con el saquinavir se ha usado una titulación cautelosa de la dosis al comenzar la terapia con ritonavir a una dosis de 300 mg, administrados dos veces diarias.

Para el uso de ritonavir con el indinavir se ha usado una titulación cautelosa de la dosis al comenzar la terapia con ritonavir a una dosis de 200 mg, administra dos veces diarias, con incrementos de 100 mg administrados dos veces diarias hasta alcanzar 400 mg, administrados dos veces diarias en el intervalo de dos semanas.

La forma farmacéutica no es adecuada para la administración a niños menores de 12 años, debido a la dificultad para la dosificación.

3.1.9.6. JUNET ® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20151436
Radicado : 20181191903 / 20191224453
Fecha CR : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo de Registro Sanitario.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Junet® (erlotinib) está indicado en el carcinoma pulmonar no microcítico: erlotinib está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de egfr. Carcinoma pancreático: junet® (erlotinib) en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irreseccable o metastásico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa (erlotinib) o a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Dosificación y grupo etario
- Modificación de interacciones
- Aprobación de inserto e información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Dosificación

La dosis recomendada de JUNET® en adultos es:

JUNET® 100 Administrar 100 mg diarios de erlotinib en cáncer de páncreas metastásico, en este caso se utiliza junto con gemcitabina y continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

JUNET® 150 Administrar 150 mg de erlotinib diario vía oral en cáncer de pulmón no microcítico metastásico, en pacientes con mutaciones de eliminación del exón 19 del gen EFRG o en la sustitución del exón 21 con mutación L858R, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Ajuste de dosis para inhibidores / inductores CYP concomitantes:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Con inhibidores concomitantes de CYP3A4 y CYP1A2 (p. Ej., Ciprofloxacina, fluconazol, metronidazol, efavirenz o ritonavir): evite el uso concomitante si es posible; si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca 50 mg de dosis, en especial si se producen reacciones adversas marcadas.**
- **Con inductores CYP3A4 (p. Ej., Carbamazepina, Fenitoina, dexametasona) evite el uso simultáneo si es posible; si no se puede evitar la administración concomitante con inductores de CYP3A4, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 450 mg; reduzca la dosis de erlotinib a la dosis inicial recomendada cuando se suspenda el inductor del CYP3A4**
- **Inductores CYP1A2 (p Ej. Omeprazol, insulina y otros como cigarrillo, canes a la parrilla entre otros): si es posible, evite los inductores moderados de CYP1A2. Si es inevitable, aumente la dosis a intervalos cada 2 semanas en incrementos de 50 mg hasta una dosis máxima de 300 mg (con un control cuidadoso); reduzca inmediatamente la dosis de erlotinib a la dosis inicial recomendada (según la indicación) al suspender el inductor moderado de CYP1A2.**

Precauciones y advertencias:

Erlotinib no tiene utilidad en el tratamiento de mantenimiento en pacientes cuyos tumores no muestran la activación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Perforación gastrointestinal: los pacientes que reciben erlotinib están en mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal, la cual se ha observado raramente.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante de agentes anti-angiogénicos, corticoesteroides, AINEs y/o la quimioterapia basada en taxanos, o quienes tengan antecedentes de úlcera péptica o enfermedad diverticular están en mayor riesgo. Erlotinib debe ser discontinuado en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Alteraciones de piel exfoliativa y bullosa: se han reportado condiciones bulloso, ampollas y piel exfoliativa, incluyendo casos muy raros indicativos de síndrome de stevens-johnson / necrólisis epidérmica tóxica, que en algunos casos fueron

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mortales. El tratamiento con erlotinib debe ser interrumpido o suspendido si el paciente desarrolla condiciones bullosas severas, ampollas o piel exfoliante.

Trastorno ocular: se han notificado muy raros casos de ulceración o perforación de la córnea durante el uso de Erlotinib. Se han observado con el tratamiento con erlotinib otros trastornos oculares incluyendo crecimiento anormal de las pestañas, queratitis o queratoconjuntivitis, los cuales son también factores de riesgo de perforación o ulceración de la córnea.

La terapia con erlotinib debe ser interrumpida o discontinuada si los pacientes presentan empeoramiento o trastornos oculares agudos como dolor ocular.

Evaluación del estado mutacional del EGFR: Cuando se considere el uso de erlotinib como tratamiento de primera línea o de mantenimiento para el carcinoma microcítico localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado mutacional del EGFR de un paciente.

Se debe de realizar un test validado, robusto, fiable y sensible con un umbral de positividad preespecificado y utilidad demostrada para la determinación del estado mutacional del EGFR, usando ADN tumoral proveniente de una muestra de tejido o ADN libre circulante (ADNlc) obtenido de una muestra de sangre (plasma). Este test debe ser realizado de acuerdo con la práctica médica local.

Si se utiliza un test de ADNlc basado en plasma y el resultado es negativo para mutaciones activadoras, se debe realizar un test con una muestra de tejido siempre que sea posible, debido a los potenciales falsos negativos del test basado en plasma.

Interacciones:

Interacciones con la drogas

Antiácidos: puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Separar la administración de erlotinib y cualquier antiácido por varias horas para minimizar el riesgo de una interacción significativa.

Aprepitant: puede aumentar la concentración sérica de sustratos de CYP3A4

Bosentan: puede disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4

Ceritinib: Puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4. **Manejo:** El uso de ceritinib con un índice terapéutico estrecho del sustrato CYP3A (p.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ej., Alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) debe evitarse cuando sea posible.

Ciprofloxacina (sistémica): puede aumentar la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evite el uso de esta combinación cuando sea posible. Cuando se deba utilizar la combinación, vigile de cerca al paciente para detectar reacciones adversas graves, y si se producen tales reacciones graves, reduzca la dosis de erlotinib (en 50 mg de disminución).

Inductores de CYP3A4 (moderados): pueden disminuir la concentración sérica de sustratos de CYP3A4

Inductores CYP3A4 (Fuerte): Puede disminuir la concentración sérica de Erlotinib. **Manejo:** evitar la combinación si es posible. Si se debe usar una combinación, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg cada 2 semanas según lo tolere, hasta un máximo de 450 mg / día.

Inhibidores de CYP3A4 (moderados): pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4

Inhibidores de CYP3A4 (fuerte): Puede aumentar la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evite el uso de esta combinación cuando sea posible. Cuando se deba utilizar la combinación, vigile de cerca al paciente para detectar reacciones adversas graves, y si se producen tales reacciones graves, reduzca la dosis de erlotinib (en 50 mg de disminución).

Deferasirox: puede disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4

Enzalutamida: puede disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4. **Manejo:** Se debe evitar el uso concurrente de enzalutamida con sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho. El uso de enzalutamida y cualquier otro sustrato de CYP3A4 debe realizarse con precaución y una estrecha vigilancia.

Fluvoxamina: puede aumentar la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evite el uso de esta combinación cuando sea posible. Cuando se deba utilizar la combinación, vigile de cerca al paciente para detectar reacciones adversas graves, y si se producen tales reacciones graves, reduzca la dosis de erlotinib (en 50 mg de disminución). **Fosaprepitant:** Puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antagonistas del receptor H2 de histamina: Puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evite los antagonistas de H2 en pacientes que reciben erlotinib cuando sea posible. Si no se puede evitar el tratamiento concomitante, erlotinib debe dosificarse una vez al día, 10 horas después y al menos 2 horas antes de la dosificación de H2- antagonista

Leflunomida: puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evite el uso concomitante de erlotinib y leflunomida si es posible. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 300 mg.

Hierba de San Juan: puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** evitar la combinación si es posible. Si se debe usar una combinación, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg cada 2 semanas según lo tolere, hasta un máximo de 450 mg / día.

Teriflunomida: puede disminuir la concentración sérica de erlotinib. **Manejo:** Evitar el uso concomitante de erlotinib y teriflunomida si es posible. Si el uso concomitante es inevitable, aumente la dosis de erlotinib en incrementos de 50 mg a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 300 mg.

Tocilizumab: puede disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4 (alto riesgo con inductores).

Warfarina: erlotinib puede aumentar la concentración sérica de warfarina.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir.

**3.1.9.7. INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 25 MG
INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 50 MG**

Expediente : 20020729 / 20020731
Radicado : 20191135147 / 20191135151 / 20201018753 / 20201018757
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada jeringa con 0.25 mL de suspensión inyectable contiene 25 mg de Palmitato de Paliperidona
- Cada jeringa con 0.5 mL de suspensión inyectable contiene 50 mg de Palmitato de Paliperidona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

- Invega sustenna® se indica para el tratamiento de la esquizofrenia y para la prevención de la recurrencia de los síntomas de la esquizofrenia.
- invega sustenna® está indicado para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo como monoterapia y como complemento de los antidepresivos y estabilizadores del estado animo.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: invega sustenna® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier componente de la formulación. Debido a que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, invega sustenna® está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la risperidona.

Advertencias y precauciones: síndrome neuroléptico maligno, disquinesia, tardía. Intervalo qt, hiperglucemia, hipotensión ortostática, convulsiones, pacientes geriátricos con demencia, enfermedad de parkinson y demencias con cuerpos de lewy, priapismo, regulación de la temperatura corporal, efecto antiemético, administración: se debe tener cuidado a fin de evitar la inyección inadvertida de invega sustenna® en un vaso sanguíneo.

Solicitud: El interesado presenta a la a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014230 y Auto No. 2019013362, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto para el usuario, CCDS 07 MAYO 2018
- Información para el prescriptor, CCDS 07 MAYO 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto para el usuario, CCDS 07 MAYO 2018**
- **Información para el prescriptor, CCDS 07 MAYO 2018**

Nueva dosificación

En aquellos pacientes que nunca hayan recibido paliperidona oral, ni risperidona oral o inyectable, se recomienda establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA®.

Dosis:

Esquizofrenia: Se recomienda iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA® con una dosis de 150 mg el primer día de tratamiento, y 100 mg una semana después, ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de uso de dosis inferiores o superiores, dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg, en función de la tolerabilidad y/o la eficacia en cada paciente. A partir de la segunda dosis de inicio, las dosis mensuales de mantenimiento se pueden administrar en el músculo deltoides o en el glúteo.

Trastorno esquizoafectivo: Se recomienda iniciar con INVEGA SUSTENNA® con una dosis de 150 mg el primer día de tratamiento y de 100 mg una semana después, ambas administradas en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 a 150 mg, la cual se ajusta en función de la tolerabilidad y/o eficacia utilizando las concentraciones disponibles. La concentración de 25 mg no se ha estudiado para el trastorno esquizoafectivo. A partir de la segunda dosis de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio, las dosis mensuales de mantenimiento se pueden administrar en el músculo deltoides o en el glúteo.

La dosis de mantenimiento se puede ajustar mensualmente. Cuando se realicen ajustes en la dosis, se deben considerar las características de liberación prolongada de INVEGA SUSTENNA® ya que el efecto completo de tales ajustes puede tardar varios meses en manifestarse.

Dosis omitida(s):

Evitar la omisión de las dosis: Se recomienda administrar la segunda dosis de inicio de INVEGA SUSTENNA® una semana después de la primera dosis. Para evitar omitir una dosis, se puede administrar la segunda dosis 2 días antes o después del plazo establecido de una semana. Del mismo modo, se recomienda que la tercera y las subsiguientes inyecciones después del régimen de inicio se administren mensualmente. Para evitar omitir una dosis mensualmente, se puede administrar a los pacientes la inyección hasta 7 días antes o después del plazo mensual establecido.

Si se olvida administrar la segunda inyección de INVEGA SUSTENNA® en la fecha establecida (una semana \pm 2 días), la recomendación de reiniciar el tratamiento depende del tiempo que haya transcurrido desde la primera inyección del paciente. Segunda dosis de inicio omitida (< 4 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido menos de 4 semanas desde la primera inyección, se debe administrar al paciente la segunda inyección de 100 mg en el músculo deltoides lo más antes posible. Se debe administrar una tercera inyección de 75 mg de INVEGA SUSTENNA®, en el músculo deltoides o en el glúteo, 5 semanas después de la primera inyección (independientemente de la fecha de la segunda inyección). Posteriormente se seguirá el ciclo normal de inyecciones mensuales, en el músculo deltoides o en el glúteo, de 25 a 150 mg, según la tolerabilidad y/o la eficacia en cada paciente.

Segunda dosis de inicio omitida (4-7 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido de 4 a 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA SUSTENNA®, reiniciar la dosis con dos inyecciones de 100 mg de la siguiente manera: una inyección en el deltoides lo más pronto posible, seguida de otra inyección en el deltoides una semana después; luego reanuda el ciclo normal mensualmente de las inyecciones en el músculo deltoides o en el glúteo de 25 mg a 150 mg, según la tolerabilidad y/o la eficacia de cada paciente.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Segunda dosis de inicio omitida (> 7 semanas desde la primera inyección). Si han transcurrido más de 7 semanas desde la primera inyección de INVEGA SUSTENNA®, iniciar la dosis según las recomendaciones de dosis iniciales con INVEGA SUSTENNA® descritas previamente.

Dosis de mantenimiento omitida (de 1 mes a 6 semanas). Después del inicio, el ciclo de inyección recomendado de INVEGA SUSTENNA® es mensualmente. Si han transcurrido menos de 6 semanas desde la última inyección, se debe administrar la dosis previamente estabilizada, lo más antes posible, seguida de las inyecciones en intervalos mensuales.

Dosis de mantenimiento omitida (> 6 semanas a 6 meses). Si han transcurrido más de 6 semanas desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA®, se recomienda lo siguiente:

En pacientes estabilizados con dosis de 25 a 100 mg:

- 1. Una inyección en el deltoides lo más antes posible con la misma dosis con la que el paciente fue previamente estabilizado.**
- 2. Otra inyección en el deltoides (misma dosis) una semana después (día 8).**
- 3. Reanudar el ciclo normal de las inyecciones mensualmente, en el músculo deltoides o el glúteo, de 25 mg a 150 mg según la tolerabilidad y/o la eficacia en cada paciente.**

En pacientes estabilizados con 150 mg:

- 1. Una inyección en el deltoides lo más antes posible, con una dosis de 100 mg.**
- 2. Otra inyección en el deltoides, una semana después (día 8) con una dosis de 100 mg.**
- 3. Reanudar del ciclo normal de las inyecciones mensualmente, en el músculo deltoides o el glúteo, de 25 mg a 150 mg, según la tolerabilidad y/o la eficacia en cada paciente.**

Dosis de mantenimiento omitida (> 6 meses). Si han transcurrido más de 6 meses desde la última inyección de INVEGA SUSTENNA®, iniciar la dosis según las recomendaciones de dosis iniciales con INVEGA SUSTENNA® descritas previamente.

Información sobre la administración

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





INVEGA SUSTENNA® está diseñado sólo para uso intramuscular. Inyectar lentamente y de forma profunda en el músculo. Se deben tomar precauciones para evitar inyectar inadvertidamente en un vaso sanguíneo. Cada inyección debe ser administrada por un profesional de la salud. La administración debe ser en una única inyección. No administrar la dosis en inyecciones divididas. No administrar por vía intravascular o subcutánea.

El tamaño recomendado de la aguja para la administración de **INVEGA SUSTENNA®** en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente. Para aquellos ≥ 90 kg (≥ 200 lb), se recomienda la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas. Para aquellos < 90 kg (< 200 lb), se recomienda la aguja de calibre 23 de 1 pulgada. Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre los dos músculos deltoides.

El tamaño recomendado de la aguja para la administración de **INVEGA SUSTENNA®** en el músculo glúteo es la aguja de calibre 22 de 1½ pulgadas. La administración se debe realizar en el cuadrante superior externo del glúteo. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre los dos músculos glúteos.

Puesto que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando **INVEGA SUSTENNA®** se co-administra con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo extensos. Los datos de seguridad respecto a la administración concomitante de **INVEGA SUSTENNA®** con otros antipsicóticos son limitados.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (menores de 18 años de edad)

La seguridad y eficacia de **INVEGA SUSTENNA®** no se han estudiado en pacientes < 18 años de edad.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

En general, la dosis de **INVEGA SUSTENNA®** recomendada para pacientes ancianos con función renal normal es la misma que para los pacientes adultos más jóvenes con una función renal normal. Debido a que los pacientes ancianos pueden tener función renal reducida, ver sección Insuficiencia renal a continuación, para las recomendaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INVEGA SUSTENNA® no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de ≥ 50 a < 80 mL/min), se recomienda iniciar INVEGA SUSTENNA® con dosis de 100 mg el primer día del tratamiento y de 75 mg una semana después, ambas administradas en el deltoides. Posteriormente, seguir con inyecciones mensuales de 50 mg en el músculo deltoides o en los glúteos, ajustadas dentro de un rango de 25 mg a 100 mg, según la tolerabilidad y/o la eficacia en cada paciente.

No se recomienda INVEGA SUSTENNA® en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).

Insuficiencia hepática:

INVEGA SUSTENNA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Según un estudio con paliperidona oral, no se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado la paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Otras poblaciones:

No se recomienda ajustar la dosis de INVEGA SUSTENNA® según el género, la raza o el consumo de tabaco.

Sustitución de otros agentes antipsicóticos:

No existen datos recopilados sistemáticamente para tratar específicamente la sustitución en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de otros antipsicóticos a INVEGA SUSTENNA®, o respecto a la administración concomitante con otros antipsicóticos. Para los pacientes que no hayan tomado nunca paliperidona oral o risperidona oral o inyectable, se debe establecer la tolerabilidad con paliperidona oral o risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA®.

Los antipsicóticos orales previos pueden ser discontinuados inmediatamente o gradualmente al momento de iniciar el tratamiento con INVEGA SUSTENNA®. Se debe iniciar INVEGA SUSTENNA® según lo descrito al inicio de la sección Dosis y administración.

Cuando la sustitución es en pacientes actualmente en estado estacionario con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, iniciar la terapia con INVEGA SUSTENNA® en lugar de la siguiente inyección programada. Luego, se debe continuar con INVEGA SUSTENNA® en intervalos mensuales. No es necesario el

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



régimen de dosificación inicial de una semana descrito al inicio de la sección Dosis y administración.

Los pacientes estabilizados previamente con diferentes dosis de paliperidona en comprimidos de liberación prolongada pueden alcanzar exposición similar a paliperidona en el estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento con INVEGA SUSTENNA® en dosis mensuales según lo descrito en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de paliperidona en comprimidos de liberación prolongada e INVEGA SUSTENNA® necesarias para alcanzar exposición similar a paliperidona en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento

<u>Formulación</u>	<u>Dosis previa de paliperidona en comprimido de liberación prolongada</u>	<u>INVEGA SUSTENNA® Inyección</u>
<u>Frecuencia de la dosis</u>	<u>Una vez al día</u>	<u>Una vez cada 4 semanas</u>
<u>Dosis (mg)</u>	<u>3 mg</u> <u>6 mg</u> <u>9 mg</u> <u>12 mg</u>	<u>Eq. a 25 mg – 50 mg</u> <u>Eq. a 75 mg</u> <u>Eq. a 100 mg</u> <u>Eq. a 150 mg</u>

Los pacientes estabilizados previamente con diferentes dosis de inyección de risperidona pueden alcanzar exposición similar a la fracción activa en estado estacionario durante el tratamiento de mantenimiento de dosis mensuales de INVEGA SUSTENNA® como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de inyección de risperidona e INVEGA SUSTENNA® necesarias para alcanzar exposición similar a la fracción activa en estado estacionario

<u>Dosis previa de inyección de risperidona</u>	<u>Inyección de INVEGA SUSTENNA®</u>
25 mg cada 2 semanas	Eq. a 50 mg mensuales
37.5 mg cada 2 semanas	Eq. a 75 mg mensuales
50 mg cada 2 semanas	Eq. a 100 mg mensuales

La discontinuación del tratamiento antipsicótico previo se debe realizar de acuerdo con la información para prescribir apropiada. Si se discontinúa INVEGA SUSTENNA®, se deben considerar sus características de liberación prolongada. Al igual que se recomienda con otros medicamentos antipsicóticos, se debe re-evaluar

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicamente la necesidad de continuar con la medicación para los síntomas extrapiramidales (SEP) existentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún, síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Síndrome neuroléptico maligno:

Se ha reportado síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles séricos elevados de creatina fosfoquinasa, con los fármacos antipsicóticos, incluyendo paliperidona. Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas que indiquen SMN, se deben discontinuar todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®.

Discinesia tardía/Síntomas extrapiramidales:

Los fármacos con propiedades antagonistas de los receptores dopaminérgicos se han asociado con la inducción de discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes:

Se requiere precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona concomitantemente, ya que podrían surgir síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar el retiro gradual de uno o ambos tratamientos.

Intervalo QT:

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al prescribir INVEGA SUSTENNA® en pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, en pacientes con

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome del QT largo congénito y con uso concomitante de fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Reacciones de hipersensibilidad:

Aunque se debe establecer la tolerabilidad con paliperidona o risperidona oral previo al inicio del tratamiento con INVEGA SUSTENNA®, se han reportado casos muy raros de reacciones anafilácticas durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de INVEGA SUSTENNA®; iniciar medidas de soporte general según sea clínicamente apropiado y monitorear al paciente hasta que se resuelvan los signos y los síntomas.

Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se han reportado casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones en la glucosa es complicada por la posibilidad del incremento del riesgo intrínseco de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general. Debido a estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Se debe monitorear a cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®, para síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus.

Uso en pacientes con tumores dependientes de prolactina:

Los estudios de cultivo de tejidos sugieren que la prolactina puede estimular el crecimiento de células en los tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado la existencia de una asociación clara con la administración de antipsicóticos, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes patológicos de interés. Paliperidona se debe utilizar con precaución en pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de prolactina.

Aumento de peso:

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Hipotensión ortostática:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes según su actividad alfa bloqueante. INVEGA SUSTENNA® se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones:

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA SUSTENNA® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedente de convulsiones u otras condiciones que potencialmente reducen el umbral de la convulsión.

Pacientes ancianos con demencia

INVEGA SUSTENNA® no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad general:

En un meta-análisis de 17 estudios clínicos controlados, los pacientes ancianos con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, presentaron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. Entre los tratados con risperidona, la mortalidad fue 4% en comparación con 3.1% con el placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares:

En los estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia tratados con algún fármaco antipsicótico atípico como risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo fatalidades, en comparación con el placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®. Se han reportado agranulocitosis muy raramente (< 1/10 000 pacientes) durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Se debe monitorear a los pacientes con antecedente de recuento bajo de glóbulos blancos (GB) clínicamente significativo o leucopenia/neutropenia inducida por fármacos durante los primeros meses de terapia y se debe considerar la

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



discontinuación de INVEGA SUSTENNA® al primer signo de una disminución clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa por fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si tales signos o síntomas ocurren. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$) deben discontinuar INVEGA SUSTENNA® y se debe seguir su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Tromboembolismo venoso:

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con los fármacos antipsicóticos.

Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, se deben identificar todos los factores de riesgo posible para TEV antes y durante el tratamiento con INVEGA SUSTENNA® y tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy:

El médico debe sopesar los riesgos frente a los beneficios al prescribir fármacos antipsicóticos, incluyendo INVEGA SUSTENNA®, a los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL) ya que ambos grupos pueden presentar riesgo incrementado de síndrome neuroléptico maligno, así como presentar una sensibilidad incrementada a los medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones de esta sensibilidad incrementada pueden incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen priapismo.

Se han reportado priapismo con paliperidona durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la temperatura corporal

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha atribuido a agentes antipsicóticos, la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las precauciones adecuadas al prescribir INVEGA SUSTENNA® a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, medicación concomitante con fármacos con actividad anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Si ocurre este efecto en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de condiciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye o tumor cerebral.

Administración

Se debe tener precaución para evitar inyectar inadvertidamente INVEGA SUSTENNA® en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio:

Se ha observado síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante cirugía de catarata en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgico, como INVEGA SUSTENNA®.

El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Se debe comunicar al cirujano oftalmólogo del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgico antes de la cirugía. No se ha establecido el beneficio potencial de suspender la terapia con bloqueadores alfa 1 previo a la cirugía de catarata y se debe sopesar contra el riesgo de suspender la terapia antipsicótica.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de palmitato de paliperidona inyectado por vía intramuscular o la de la dosis de paliperidona por vía oral, durante el embarazo en humanos.

Un estudio de cohorte observacional retrospectivo basado en una base de datos de aseveraciones de EE. UU. comparó el riesgo de malformaciones congénitas para

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nacimientos vivos entre mujeres con y sin uso de antipsicóticos durante el primer trimestre del embarazo. La paliperidona, que es el metabolito activo de la risperidona, no fue evaluada específicamente en este estudio. El riesgo de malformaciones congénitas con risperidona, después de ajustar por las variables de confusión disponibles en la base de datos, se incrementó en comparación con la ausencia de exposición a antipsicóticos (riesgo relativo = 1.26, IC del 95%: 1.02-1.56). No se ha identificado el mecanismo biológico para explicar estos hallazgos y no se han observado efectos teratogénicos en estudios no-clínicos. Basado en los hallazgos de este único estudio observacional, no se ha establecido una relación causal entre la exposición a risperidona *in utero* y las malformaciones congénitas.

Los animales de laboratorio tratados con una dosis oral alta de paliperidona mostraron un ligero incremento de muertes fetales. Los parámetros del embarazo no fueron afectados en ratas que recibieron inyección intramuscular de palmitato de paliperidona. Las dosis altas fueron tóxicas para las madres. Las crías no fueron afectadas por exposiciones orales de 20 a 22 veces la exposición máxima humana, o por exposiciones intramusculares 6 veces la exposición máxima humana.

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo paliperidona) durante el tercer trimestre de embarazo presentan riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que puede variar en severidad después del parto. Estos síntomas en los neonatos pueden incluir agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimentarios.

INVEGA SUSTENNA® sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios superan a los riesgos. Se desconoce el efecto de INVEGA SUSTENNA® en el trabajo de parto y el parto en los humanos.

Lactancia:

En los estudios en animales con paliperidona y estudios en humanos con risperidona, la paliperidona se excretó en la leche. Por tanto, las mujeres que reciben INVEGA SUSTENNA® no deben dar de lactar a los infantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

INVEGA SUSTENNA® puede interferir con las actividades que requieran alerta mental y puede tener efectos en la visión. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas son descritas con más detalles en otras secciones de la información para prescribir:

- Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en ancianos con psicosis relacionada con demencia.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Prolongación del intervalo QT
- Discinesia tardía
- Cambios metabólicos
- Hipotensión ortostática y síncope
- Caídas
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- Hiperprolactinemia
- Potencial de deterioro cognitivo y motor
- Convulsiones
- Disfagia
- Priapismo
- Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Pacientes expuestos

Los datos descritos en esta sección derivan de una base de datos de ensayos clínicos consistente en un total de 3817 sujetos (exposición 1705 paciente-años aproximadamente) con esquizofrenia que recibieron al menos una dosis de INVEGA SUSTENNA® en el rango de dosis recomendado de 39 mg a 234 mg y un total de 510 sujetos con esquizofrenia que recibieron placebo. Dentro de los 3817 sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA®, 1293 recibieron INVEGA SUSTENNA® en cuatro ensayos con dosis fijas, doble ciego, controlados con placebo (un estudio de 9 semanas y tres estudios de 13 semanas), 849 recibieron INVEGA SUSTENNA® en el

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensayo de mantenimiento (mediana de la exposición, 229 días durante el estudio inicial, de fase abierta, de 33 semanas, de los cuales 205 continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA® durante la fase doble ciego, controlada con placebo de este estudio [mediana de la exposición, 171 días], y 1675 recibieron INVEGA SUSTENNA® en cinco ensayos sin control con placebo (tres ensayos de no inferioridad con comparador activo, un estudio farmacocinético y de seguridad a largo plazo abierto, y un ensayo cruzado del lugar de la inyección [deltoides-glúteo]). Uno de los estudios de 13 semanas incluyó una dosis de inicio de 234 mg de INVEGA SUSTENNA® seguido del tratamiento con 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas.

La seguridad de INVEGA SUSTENNA® también fue evaluada en un estudio a largo plazo, de 15 meses, comparando INVEGA SUSTENNA® con terapias antipsicóticas orales seleccionadas en sujetos adultos con esquizofrenia. Un total de 226 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA® durante el período abierto de 15 meses de este estudio; 218 sujetos recibieron terapias antipsicóticas orales seleccionadas. La seguridad de INVEGA SUSTENNA® fue similar a la observada previamente en los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, en sujetos adultos con esquizofrenia.

La seguridad de INVEGA SUSTENNA® también fue evaluada en un estudio a largo plazo en sujetos adultos con trastorno esquizoafectivo. Un total de 667 sujetos recibieron INVEGA SUSTENNA® durante el periodo inicial abierto de este estudio de 25 semanas (mediana de la exposición, 147 días); 164 sujetos continuaron recibiendo INVEGA SUSTENNA® durante el periodo doble ciego, controlado con placebo, de 15 meses de este estudio (mediana de la exposición, 446 días). Las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en el grupo con INVEGA SUSTENNA® que en el grupo del placebo (un 2% de diferencia o más entre los grupos) fueron aumento de peso, nasofaringitis, dolor de cabeza, hiperprolactinemia y pirexia.

Reacciones adversas en ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo
Reacciones adversas observadas frecuentemente: Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 5% en cualquier grupo con INVEGA SUSTENNA®) y probablemente relacionadas con el fármaco (eventos adversos para los cuales la tasa del fármaco es al menos dos veces la tasa del placebo) de los ensayos doble ciego, controlados con placebo en sujetos con esquizofrenia fueron reacciones en el lugar de la inyección, somnolencia/sedación, mareos, acatisia y trastorno extrapiramidal. Ninguna ocurrencia de los eventos adversos alcanzó este umbral en el estudio a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo en los sujetos con trastorno esquizoafectivo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos: El porcentaje de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos en los cuatro ensayos a dosis fija, doble ciego, controlados con placebo, en esquizofrenia fue similar para los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® y con el placebo.

El porcentaje de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos en el periodo abierto del estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo fue 7.5%. Durante el periodo doble ciego, controlado con placebo de este estudio, los porcentajes de sujetos que discontinuaron debido a eventos adversos fue 5.5% y 1.8% en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® y con el placebo, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis: En base a los datos agrupados de los cuatro ensayos a dosis fija, doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$ en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA®, solo la acatisia se incrementó con la dosis. La hiperprolactinemia también mostró una relación con la dosis, pero no ocurrió con una incidencia $\geq 2\%$ en los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® de los cuatro estudios a dosis fija.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del 2% o más en los pacientes tratados con INVEGA SUSTENNA®: La Tabla 3 describe las reacciones adversas reportadas en el 2% o más de los sujetos tratados con INVEGA SUSTENNA® y en una proporción mayor que en el grupo del placebo con esquizofrenia en los cuatro ensayos controlados con placebo, de dosis fija y doble ciego.

Tabla 3 – Incidencias de reacciones adversas del 2% o más de pacientes con esquizofrenia tratados con INVEGA SUSTENNA® (y en una proporción mayor que el placebo) en los cuatro ensayos de dosis fija, doble ciego y controlados con placebo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistema y órgano Reacciones adversas	Placebo ^a (N=510)	INVEGA SUSTENNA [®]					
		39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg ^b (N=160)	234/156 mg ^b (N=165)	234/234 mg ^b (N=163)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
Trastornos gastrointestinales							
Dolor/malestar abdominal superior	2	2	4	4	1	2	4
Diarrea	2	0	3	2	1	2	2
Boca seca	1	3	1	0	1	1	1
Náuseas	3	4	4	3	2	2	2
Dolor dental	1	1	1	3	1	2	3
Vómitos	4	5	4	2	3	2	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración							
Astenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fatiga	1	1	2	2	1	2	1
Reacciones en el lugar de la inyección	2	0	4	6	9	7	10
Infecciones e infestaciones							
Nasofaringitis	2	0	2	2	4	2	2
Infección de las vías respiratorias superiores	2	2	2	2	1	2	4
Infección de las vías urinarias	1	0	1	<1	1	1	2
Investigaciones							
Aumento de peso	1	4	4	1	1	1	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Dolor de espalda	2	2	1	3	1	1	1
Rigidez musculoesquelética	1	1	<1	<1	1	1	2
Mialgia	1	2	1	<1	1	0	2
Dolor en las extremidades	1	0	2	2	2	3	0
Trastornos del sistema nervioso							
Acatasia	3	2	2	3	1	5	6
Mareos	1	6	2	4	1	4	2
Trastorno extrapiramidal	1	5	2	3	1	0	0

Clasificación por sistema y órgano Reacciones adversas	Placebo ^a (N=510)	INVEGA SUSTENNA [®]					
		39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg ^b (N=160)	234/156 mg ^b (N=165)	234/234 mg ^b (N=163)
Porcentaje total de sujetos con reacciones adversas	70	75	68	69	63	60	63
Trastornos de la cabeza							
Dolor de cabeza	12	11	11	15	11	7	6
Somnolencia/sedación	3	5	7	4	1	5	5
Trastornos psiquiátricos							
Agitación	7	10	5	9	8	5	4
Ansiedad	7	8	5	3	5	6	6
Pesadillas	<1	2	0	0	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Tos	1	2	3	1	0	1	1
Trastornos vasculares							
Hipertensión	1	2	1	1	1	1	0

Los porcentajes fueron redondeados a números enteros. La tabla incluye las reacciones adversas que fueron reportadas por el 2% o más de los sujetos en cualquiera de los grupos de dosis de INVEGA SUSTENNA[®] y que ocurrieron con una incidencia mayor que en el grupo del placebo.

a El grupo del placebo se agrupó de todos los estudios e incluyó inyecciones en el deltoides o glúteo dependiendo del diseño del estudio.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b Inyección inicial en el deltoide de 234 mg seguida de 39 mg, 156 mg o 234 mg cada 4 semanas por una inyección en el deltoide o en el glúteo. Los otros grupos de dosis (39 mg, 78 mg y 156 mg) provienen de estudios que involucra sólo la inyección en el glúteo.

Las reacciones adversas para las cuales la incidencia de INVEGA SUSTENNA® fue igual o menor que el placebo no están descritas en la tabla, pero incluyeron lo siguiente: dispepsia, trastorno psicótico, esquizofrenia y temblores. Los siguientes términos fueron combinados: somnolencia/sedación, sensibilidad mamaria/dolor mamario, malestar/dolor abdominal superior/malestar estomacal, y taquicardia/taquicardia sinusal/incremento de la frecuencia cardíaca.

Todas las reacciones adversas relacionadas con la reacción en el lugar de la inyección fueron recolectados y agrupados bajo "Reacciones en el lugar de la inyección".

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación del ensayo clínico de INVEGA SUSTENNA®

La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya descritas en tablas anteriores o en cualquier lugar de la información para prescribir, 2) para las cuales fuera remota una causa producida por el fármaco, 3) que fueran tan generales de manera que no sean informativas, o 4) que no se consideraran poseer implicancias clínicas significativas.

Trastornos cardíacos: Bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, bloqueo de rama, palpitations, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo.

Trastornos oculares: Trastornos del movimiento ocular, movimientos circulares de los ojos, crisis oculógiras, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, hipersecreción salival.

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

Investigaciones: Incremento de la alanina aminotrasferasa, incremento de la aspartato aminotrasferasa, electrocardiograma anormal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Disminución del apetito, hiperinsulinemia, incremento del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, rigidez en las articulaciones, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, espasmos musculares, rigidez de nuca.

Trastornos del sistema nervioso: Bradiquinesia, accidente cerebrovascular, rigidez en rueda dentada, convulsiones, mareo postural, salivación excesiva, disartria, disquinesia, distonía, hipertonía, letargo, distonía oromandibular, parkinsonismo, hiperactividad psicomotora, síncope.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, disminución de la libido, inquietud.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: Amenorrea, secreción mamaria, inflamación/aumento del tamaño de las mamas, dolor/sensibilidad de las mamas, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, galactorrea, ginecomastia, trastorno menstrual, menstruación tardía, menstruación irregular, disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis medicamentosa, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea, urticaria.

Diferencias demográficas:

Un examen de los subgrupos de poblaciones en los ensayos doble ciego, controlado con placebo no reveló ninguna evidencia de diferencias en la seguridad en base a la edad, sexo o raza solamente; sin embargo, hubo pocos sujetos de 65 años de edad y mayores.

Síntomas extrapiramidales (SEP):

Los datos agrupados de los dos ensayos de dosis fija, doble ciego, controlados con placebo, de 13 semanas, en sujetos adultos con esquizofrenia, proporcionaron información con respecto a los SEP. Se utilizaron varios métodos para medir los SEP: (1) el puntaje global Simpson- Angus que evalúa ampliamente el parkinsonismo, (2) el puntaje clínico global de la Escala de clasificación de acatisia de Barnes que evalúa acatisia, (3) los puntajes de la Escala de movimientos involuntarios anormales que

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evalúa discinesia, (4) uso de medicación anticolinérgica para tratar los SEP (Tabla 4), e (5) incidencia de reportes espontáneos de SEP (Tabla 5).

Tabla 4: Síntomas extrapiramidales (SEP) evaluados por incidencia de escalas de clasificación y uso de medicación anticolinérgica – Estudios de esquizofrenia en adultos.

Escala	Porcentaje de Sujetos INVEGA SUSTENNA®			
	Placebo (N=262)	39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Parkinsonismo ^a	9	12	10	6
Acatisia ^b	5	5	6	5
Discinesia ^c	3	4	6	4
Uso de medicamentos anticolinérgicos ^d	12	10	12	11

a Para parkinsonismo, porcentaje de sujetos con un puntaje total de Simpson-Angus > 0.3 en el punto final (puntaje total definido como la suma total de los puntajes de los puntos dividido por el número de puntos).

b Para acatisia, porcentaje de sujetos con un puntaje global de la Escala de clasificación de acatisia de Barnes ≥ 2 en el punto final.

c Para discinesia, porcentaje de sujetos con un puntaje ≥ 3 en cualquiera de los 7 primeros puntos o un puntaje ≥ 2 en dos o más de cualquiera de los primeros 7 puntos de la Escala de movimientos anormales involuntarios en el punto final.

d Porcentaje de sujetos que recibieron medicamentos anticolinérgicos para tratar SEP.

Tabla 5 – Eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) por término preferente de MedDRA – Estudios de esquizofrenia en adultos

Grupo de SEP	Porcentaje de Sujetos INVEGA SUSTENNA®			
	Placebo (N=262)	39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Porcentaje total de sujetos con eventos adversos relacionados con SEP	10	12	11	11
Parkinsonismo	5	6	6	4
Hipercinesia	2	2	2	4
Temblores	3	2	2	3
Discinesia	1	2	3	1
Distonía	0	1	1	2

Acta No. 20 de 2020 SEM

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



El grupo de parkinsonismo incluye: Trastorno extrapiramidal, hipertonia, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, salivación excesiva, facies enmascaradas; rigidez muscular, hipocinesia.

El grupo de hipercinesia incluye: Acatisia, síndrome de piernas inquietas, inquietud. El grupo de discinesia incluye: Discinesia, coreoatetosis, tensión muscular, mioclonia, discinesia tardía.

El grupo de distonía incluye: Distonía, espasmos musculares.

Los resultados a través de todas las fases del ensayo de mantenimiento en sujetos con esquizofrenia exhibieron hallazgos comparables. En el ensayo doble ciego, de dosis fija, controlado con placebo, de 9 semanas, las proporciones de parkinsonismo y acatisia evaluadas por incidencia de escalas de clasificación fueron mayores en el grupo de 156 mg de INVEGA SUSTENNA® (18% y 11%, respectivamente) que en el grupo de 78 mg de INVEGA SUSTENNA® (9% y 5%, respectivamente) y el grupo del placebo (7% y 4%, respectivamente).

En el estudio de 13 semanas en sujetos con esquizofrenia que involucró la dosis de inicio de 234 mg, la incidencia de cualquier SEP fue similar a la del grupo del placebo (8%), pero exhibieron un patrón relacionado con la dosis con 6%, 10% y 11% en los grupos de 234/39 mg, 234/156 mg y 234/234 mg de INVEGA SUSTENNA®, respectivamente. La hipercinesia fue la categoría más frecuente de eventos adversos relacionados con SEP en este estudio, y se reportó a una tasa similar entre el grupo del placebo (4.9%) y los grupos de 234/156 mg (4.8%) y 234/234 mg (5.5%) de INVEGA SUSTENNA®, pero a una tasa menor que en el grupo de 234/39 mg (1.3%).

En el estudio a largo plazo en sujetos con trastorno esquizoafectivo, los SEP reportados durante el tratamiento abierto de 25 semanas con INVEGA SUSTENNA® incluyeron hipercinesia (12.3%), parkinsonismo (8.7%), temblores (3.4%), discinesia (2.5%) y distonía (2.1%). Durante el tratamiento doble ciego, de 15 meses, la incidencia de cualquier SEP fue similar a la del grupo del placebo (8.5% y 7.1%, respectivamente). Los eventos adversos relacionados con SEP emergentes del tratamiento más frecuentemente reportados (>2%) en cualquier grupo de tratamiento en la fase doble ciego del estudio (INVEGA SUSTENNA® frente al placebo) fueron hipercinesia (3.7% frente al 2.9%), parkinsonismo (3.0% frente al 1.8%) y temblores (1.2% frente al 2.4%).

Distonía

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros pocos días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmos de los músculos del cuello, a veces progresando a rigidez de la garganta, dificultad al ingerir, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, se producen con mayor frecuencia y con mayor severidad con alta potencia y a dosis más altas de los antipsicóticos de primera generación. Se observó un riesgo elevado de distonía aguda en grupos etarios más jóvenes y en varones

Evaluación del dolor y reacciones locales en el lugar de la inyección:

En los datos agrupados de los dos ensayos doble ciego, de dosis fija, controlado con placebo, de 13 semanas en sujetos con esquizofrenia, la intensidad promedio del dolor de la inyección reportada por los sujetos utilizando una escala análoga visual (0 = sin dolor a 100 = insoportablemente doloroso) disminuyó en todos los grupos de tratamiento desde la primera hasta la última inyección (placebo: 10.9 a 9.8; 39 mg: 10.3 a 7.7; 78 mg: 10.0 a 9.2; 156 mg: 11.1 a 8.8). Los resultados del ensayo doble ciego, de dosis fija, controlado con placebo, de 9 semanas y de la fase doble ciego del ensayo de mantenimiento exhibieron hallazgos comparables.

En el estudio de 13 semanas que involucró la dosis de inicio de 234 mg en sujetos con esquizofrenia, las apariciones de induración, enrojecimiento, o hinchazón, según lo evaluado por personal del estudio ciego, fueron poco frecuentes, por lo general leves, disminuyeron con el transcurso del tiempo, y fueron similares en incidencia entre los grupos con INVEGA SUSTENNA® y el placebo. Las calificaciones del investigador sobre el dolor de la inyección fueron similares para los grupos del placebo e INVEGA SUSTENNA®. Las evaluaciones del investigador del lugar de la inyección después de la primera inyección para determinar enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor fueron clasificadas como ausentes en el 69-100% de los sujetos en los grupos con INVEGA SUSTENNA® y el placebo. En el día 92, los investigadores clasificaron la ausencia de enrojecimiento, hinchazón, induración y dolor en el 95-100% de los sujetos en los grupos con INVEGA SUSTENNA® y el placebo.

Reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos con paliperidona oral

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales que han sido reportadas en estudios clínicos con paliperidona oral:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos: bloqueo de rama izquierda, arritmia sinusal.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, obstrucción del intestino delgado.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: edema, edema periférico.

**Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica.
Infecciones e infestaciones: rinitis.**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, tortícolis, trismo.

Trastornos del sistema nervioso: convulsión de grand mal, marcha parkinsoniana, ataque isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: trastorno del sueño.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ingurgitación mamaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor faringolaríngeo, neumonía por aspiración.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción papular.

Trastornos vasculares: hipotensión, isquemia.

Experiencia posterior a la comercialización:

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de paliperidona; dado que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: angioedema, íleo, inflamación de la lengua, púrpura trombocitopénica trombótica, incontinencia urinaria y retención urinaria.

Se han reportado casos de reacción anafiláctica después de la inyección de INVEGA SUSTENNA® durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que han tolerado previamente risperidona oral o paliperidona oral.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona. Las reacciones adversas reportadas con risperidona oral y con risperidona inyectable de larga duración pueden encontrarse en la sección *Reacciones adversas* de la información para prescribir de estos productos.

Nuevas interacciones

Se recomienda precaución al prescribir INVEGA SUSTENNA® con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT.

Debido a que el palmitato de paliperidona es hidrolizado a paliperidona se deben tomar en consideración los resultados de estudios con paliperidona oral al evaluar el potencial de interacción fármaco- fármaco.

Potencial de INVEGA SUSTENNA® para afectar a otros fármacos:

No se espera que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos que son metabolizados mediante isoenzimas del citocromo P-450.

Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos mostraron que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba la depuración de fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína-P (gp-P) en altas concentraciones. No existen datos in vivo disponibles y se desconoce la relevancia clínica.

Debido a los efectos principales de la paliperidona en el sistema nervioso central (SNC) (ver sección Reacciones adversas), INVEGA SUSTENNA® se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y el alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo cuando se administra INVEGA SUSTENNA® con otros agentes terapéuticos que tengan este potencial.

La co-administración de paliperidona en comprimidos orales de liberación prolongada en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con divalproex sódico en comprimidos de liberación prolongada (500 a 2000 mg una vez al día) no afectó la farmacocinética del valproato en el estado estacionario.

Es improbable la interacción farmacocinética entre INVEGA SUSTENNA® y el litio. Potencial de otros fármacos para afectar INVEGA SUSTENNA®

La paliperidona no es un sustrato de la CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5.

Esto sugiere que es improbable una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que estudios in vitro indican que la CYP2D6 y CYP3A4 pueden estar mínimamente involucrados en el metabolismo de la paliperidona, no existen indicios in vitro ni in vivo, de que estas isoenzimas desempeñen un rol significativo en el metabolismo de la paliperidona. Los estudios in vitro han mostrado que la paliperidona es un sustrato de la gp-P. La paliperidona es metabolizada en forma limitada por la CYP2D6. En un estudio de interacción en sujetos sanos, en el que se administró paliperidona oral concomitantemente con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La co-administración de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día causó una disminución de aproximadamente el 37% en la C_{máx} promedio en estado estacionario y el área bajo la curva (AUC) de paliperidona. Esta disminución se debió, en gran parte, a un incremento del 35% en la depuración renal de la paliperidona, probablemente como un resultado de la inducción de la gp-P renal por la carbamazepina. Una menor disminución en la cantidad de fármaco excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un pequeño efecto sobre el metabolismo CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la co-administración con carbamazepina. Al iniciar con carbamazepina, se debe re-evaluar la dosis de INVEGA SUSTENNA® e incrementarla si fuera necesario. Por el contrario, al discontinuar la carbamazepina, la dosis de INVEGA SUSTENNA® debe ser reevaluada y disminuida si es necesario.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La paliperidona, un catión a pH fisiológico se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad vía filtración y la otra mitad vía secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco conocido por inhibir el transporte activo renal de fármacos catiónicos no influenció en la farmacocinética de la paliperidona.

La co-administración de una única dosis de un comprimido oral de liberación prolongada de 12 mg de paliperidona con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un incremento de aproximadamente 50% en la $C_{máx}$ y el AUC de paliperidona, probablemente el resultado de una absorción oral incrementada.

Dado que no se observaron efectos significativos sobre la depuración sistémica, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico y la inyección intramuscular de INVEGA SUSTENNA®. Esta interacción con INVEGA SUSTENNA® no se ha estudiado.

La interacción farmacocinética entre INVEGA SUSTENNA® y el litio es improbable.

Uso concomitante de INVEGA SUSTENNA® con risperidona o paliperidona oral
Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución al co-administrar INVEGA SUSTENNA® con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo extensos. Los datos de seguridad respecto al uso concomitante de INVEGA SUSTENNA® con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA SUSTENNA® con psicoestimulantes:
El uso combinado de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

**3.1.9.8. COZAAR® XQ 50 MG / 5MG TABLETAS RECUBIERTAS
COZAAR XQ® 100MG / 5MG**

Expediente : 20029657 / 20034708
Radicado : 20201024562 / 20201024573
Fecha : 10/02/2020

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Losartán potásico + 5 mg de Amlodipino Camsilato
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Losartán potásico + 5 mg de Amlodipino Camsilato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Cozaar® xq puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

Contraindicaciones:

Cozaar® xq está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Cozaar® xq no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (tfg<60 ml/min). Embarazo y lactancia.

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (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

Cozaar® xq

Hipotensión

En pacientes que tienen disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con diuréticos en altas dosis) o con estenosis aórtica severa, puede ocurrir hipotensión sintomática. La disminución del volumen intravascular debe ser corregida antes

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la administración de cozaar® xq, o la dosis de inicio más baja debe ser utilizada. Debido al inicio de acción gradual, la hipotensión aguda es poco probable.

Deterioro de la función hepática

Basado en los datos farmacocinéticos que demostraron concentraciones plasmáticas aumentadas significativamente del losartán en pacientes cirróticos, una dosis más baja de losartán debe ser considerada para pacientes con historia de deterioro hepático.

Debido a que el amlodipino es metabolizado extensamente por el hígado y la vida media (t1/2) de eliminación plasmática es de 56 horas en pacientes con función hepática deteriorada, titule lentamente cuando se administre amlodipino a pacientes con deterioro hepático severo.

Losartán

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de cozaar® xq lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: angioedema.

Desequilibrio electrolítico/de líquidos

Los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con deterioro renal, con o sin diabetes, y deben ser tratados. En un estudio clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperpotasemia fue más alta en el grupo tratado con losartán comparado con el grupo placebo; sin embargo, varios pacientes descontinuaron la terapia debido a la hipercalemia.

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, han sido reportados en individuos susceptibles cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambios en la función renal pueden ser reversibles luego de la discontinuación de la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria en casos de riñón único. Efectos similares han sido reportados con losartán; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles luego de la discontinuación de la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Amlodipino

Angina o infarto de miocardio aumentado

El empeoramiento de la angina e infarto de miocardio agudo pueden desarrollarse después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva severa.

Nueva información para embarazo y lactancia

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina pueden causar lesión y muerte del feto en desarrollo. Cuando el embarazo es detectado, discontinuar cozaar® xq tan pronto como sea posible.

Aunque no existe ninguna experiencia con el uso de cozaar® xq en mujeres embarazadas, los estudios en animales con losartán potásico han demostrado lesión y muerte fetal y neonatal, el mecanismo por el cual se cree que es mediado farmacológicamente es a través de los efectos en el sistema renina-angiotensina. En humanos, la perfusión renal fetal, que es dependiente del desarrollo del sistema renina angiotensina, comienza en el segundo trimestre; de este modo, el riesgo al feto aumenta si cozaar® xq es administrado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de cozaar® xq lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema reninaangiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe cozaar® xq, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a cozaar® xq para hipotensión, oliguria e hipercalemia.

No existen estudios adecuados y bien controlados del amlodipino en mujeres embarazadas.

Madres en lactancia

Se desconoce si el losartán o amlodipino son excretados en leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en leche humana y debido al potencial de efectos adversos en el infante lactante, se debe tomar la decisión si se descontinúa la lactancia o descontinúa el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico:

Debido a que la seguridad y eficacia de cozaar® xq en niños >18 años no han sido establecidas, la administración de cozaar® xq no es recomendada.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a cozaar® xq:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Posología y grupo etario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

Posología y grupo etario:

La dosis recomendada de COZAAR® XQ es una tableta por día.

COZAAR® XQ puede ser administrada con o sin alimentos.

Se recomienda tomar COZAAR®XQ con agua.

COZAAR® XQ puede ser administrado con otros agentes antihipertensivos.

Losartán es un tratamiento efectivo de la hipertensión en dosis de una vez al día de 50 mg a 100 mg mientras que el amlodipino es efectivo en dosis de 5 mg a 10 mg como monoterapia.

La dosis máxima recomendada de COZAAR® XQ es 5 mg/100 mg.

Un paciente cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con losartán sólo o amlodipino solo puede ser cambiada a terapia de combinación con COZAAR® XQ.

COZAAR® XQ 5mg/50 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o losartán 50 mg solos.

COZAAR® XQ 5 mg/100 mg puede ser administrado en pacientes cuya presión sanguínea no está controlada adecuadamente con losartán 100 mg o COZAAR® XQ 5mg/50 mg.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un paciente coadministrado con losartán y amlodipino puede ser cambiado a COZAAR® XQ (combinación de dosis fija que contiene las mismas dosis de cada ingrediente) para mejorar el cumplimiento.

Uso en pacientes con deterioro renal:

Ningún ajuste de la dosis es necesario en pacientes con deterioro renal leve (es decir, depuración de creatinina de 60-90 mL/min). Para pacientes con deterioro renal moderado a severo (es decir depuración de creatinina <20 mL/ min) o pacientes en diálisis, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

Uso en pacientes con disminución del volumen intravascular:

Para pacientes con disminución del volumen intravascular (por ejemplo, aquellos tratados con altas dosis de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg de losartán una vez al día. Debido a que una dosis de losartán 25 mg no se encuentra disponible con COZAAR® XQ, esta dosis debe ser alcanzada con monoterapia de losartán.

Uso en pacientes con deterioro hepático:

En casos donde la dosis más baja de losartán (es decir, 25 mg una vez al día) es requerida para pacientes con historia de deterioro hepático, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

Uso en personas de avanzada edad:

Debido a una depuración disminuida en personas de avanzada edad, la terapia con amlodipino debe ser iniciada usualmente a 2.5 mg diarios. Debido a que la dosis de 2.5 mg de amlodipino no se encuentra disponible con COZAAR® XQ, esta dosis debe ser alcanzada con monoterapia de amlodipino.

Uso en adolescentes y niños:

Debido a que la seguridad y eficacia de COZAAR® XQ en niños ≤18 años no han sido establecidas, la administración de COZAAR® XQ no es recomendada.

3.1.9.9. ARTREN® CAPSULAS 100 MG

Expediente : 38893
Radicado : 20191249263
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Merck S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de microgranulos de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de los excipientes
- hemorragia, perforación o úlcera gástrica o intestinal activa
- antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento aine anterior. Hemorragia/úlcera péptica recurrente o activa o antecedentes de esta (dos o más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobado)
- último trimestre de embarazo
- insuficiencia hepática
- enfermedad renal crónica grado 5 (tfg<15)
- insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min)
- insuficiencia cardiaca congestiva establecida (nyha ii - iv), enfermedad cardiaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aine), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico u otros aine.

Nuevas advertencias y precauciones especiales sobre su empleo:

Las reacciones adversas pueden minimizarse mediante el empleo de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco con aine sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la ausencia de evidencias que demuestren los beneficios sinérgicos y el potencial de efectos aditivos no deseables.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





Se recomienda precaución en los ancianos, por razones médicas básicas. En particular, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

Al igual que otros aine, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

El empleo de diclofenaco de sodio puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de infertilidad, debe considerarse la retirada de diclofenaco de sodio.

Efectos gastrointestinales:

Se ha reportado ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal con todos los aine, incluido diclofenaco, y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. En general, tienen consecuencias más graves en las personas mayores. Si el sangrado o la ulceración gastrointestinal se producen en pacientes que recibieron diclofenaco, deberá retirarse el fármaco.

Al igual que con todos los aine, incluido diclofenaco, es imprescindible la vigilancia médica y se debe tener precaución especial cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales (gi) o con antecedentes sugestivos de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal. El riesgo de ulceración, hemorragia o perforación gi es mayor con dosis crecientes de aine, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación. Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los aine especialmente el sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal.

Para reducir el riesgo de toxicidad gi en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación, y en personas mayores el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis efectiva más baja.

Debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de medicamentos que contienen bajas dosis de ácido acetilsalicílico (aas)/aspirina u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de toxicidad gi, especialmente las personas mayores, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gi), en concreto en las etapas iniciales del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, los agentes antiplaquetarios como la aspirina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También debe ejercerse estrecha vigilancia médica y precaución en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn dado que su condición puede exacerbarse.

Efectos hepáticos:

Se requiere estrecha vigilancia médica cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con deterioro de la función hepática, ya que su condición puede exacerbarse.

Al igual que con otros aine, incluido diclofenaco, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, el seguimiento regular de la función hepática está indicado como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática anormal persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea), se debe interrumpir la administración de diclofenaco. Puede presentarse hepatitis con el uso de diclofenaco sin síntomas prodrómicos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque.

Efectos renales:

Dado que se ha reportado la retención de líquidos y/o edema en asociación con el tratamiento con aine, incluido diclofenaco, se requiere particular precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, personas mayores, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que puede afectar significativamente la función renal y en aquellos pacientes con agotamiento sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor. Se recomienda el seguimiento de la función renal como medida de precaución cuando se emplea diclofenaco en tales casos. La suspensión del tratamiento es generalmente seguida por la recuperación al estado antes del tratamiento.

Efectos cutáneos:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raramente se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aine, incluido diclofenaco. Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al principio del curso del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse la administración de diclofenaco con la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también se pueden presentar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco sin exposición previa al fármaco.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se requiere seguimiento y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) dado que se ha reportado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con aine.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, especialmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) y los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben tratarse con diclofenaco solamente después de una cuidadosa consideración. Dado que el riesgo cardiovascular de diclofenaco puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. Se debe reevaluar la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento de manera periódica.

Los pacientes deben permanecer alerta a los signos y síntomas de eventos arteriotrombóticos graves (por ejemplo, dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar), que puede ocurrir sin advertencias. Se debe instruir a los pacientes para que vean a un médico inmediatamente en caso de un evento de este tipo.

Efectos hematológicos:

Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, al igual que con otros aine, se recomienda el control del recuento hemático. Al igual que otros aine, diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos de hemostasia deben recibir seguimiento cuidadoso.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asma preexistente:

En los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente si están relacionadas con síntomas de similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones a los aine, como las exacerbaciones del asma (la llamada intolerancia a los analgésicos/analgesicos del asma), el edema de quincke o la urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomienda especial precaución en estos pacientes (preparación para emergencias).

Esto es aplicable también para los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Lupus eritematoso sistémico (les) y la enfermedad mixta del tejido conectivo:

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (les) y trastornos del tejido conectivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica

Fertilidad femenina:

El empleo de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que pueden tener dificultades para concebir o que están en investigación de infertilidad, debe considerarse el retiro de diclofenaco.

Tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos deben monitorearse como medida de precaución, por ejemplo, función renal, función hepática (se puede producir elevación de las enzimas hepáticas) y recuentos hemáticos. Esto es particularmente importante en las personas mayores.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar la posología y grupo etario para el producto de la referencia.

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. VITAMINA C INYECTABLE

Expediente : 20013865
Radicado : 20201138145
Fecha : 10/08/2020
Interesado : Magnofarma S.A.S en reorganización

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 100 mg de Ácido Ascorbico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Estados carenciales clínicos de Vitamina C.

Contraindicaciones:

Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina c. Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastática con arritmias cardíacas.

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

- Modificación de vía de administración

Nueva vía de administración
Intravenosa e intramuscular (IV e IM)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la vitamina C inyectable (solo uso intravenoso) sólo está indicada para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que tengan vitamina C inyectable para que se ajusten al presente concepto.

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 BUSULFAN SOLUCIÓN INYECTABLE (6mg/1mL)

Radicado : 20201135047
Fecha : 04/08/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Busulfan solución inyectable 6mg/1mL del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, manifestando disponibilidad para su distribución en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- 1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 estipula en su numeral 17.4 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias**
- 2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”**
- 3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

Los hallazgos del estudio de disponibilidad realizado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos muestran que aún no se ha estabilizado la oferta del medicamento oncológico en el país y se requiere verificar que disponen de medicamento con registro sanitario al menos durante tres meses y no dependen de importación en calidad de medicamento vital no disponible.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, mantiene el medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles que se encuentra en monitorización de su abastecimiento.

3.1.12.2. ALCOHOL ETÍLICO GEL 95% EQUIVALENTE A 70%

Radicado : 20201124360
Fecha : 21/07/2020
Interesado : Surgicon & Cia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el estudio de la inclusión del medicamento alcohol etílico gel 95% equivalente a 70% en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación de la inclusión alcohol etílico gel 95% equivalente a 70% en el listado de medicamentos vitales no disponibles puesto que existen alternativas disponibles en concentraciones similares con la misma indicación.

**3.1.12.3. LENVATINIB CÁPSULAS 4 MG
LENVATINIB CÁPSULAS 10 MG**

Radicado : 20201130794
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Bayer S.A.

Solicitud: El interesado presenta información a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora relacionada con la solicitud de inclusión del medicamento Lenvatinib cápsulas x 4 y 10 mg, en el listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: En atención a la solicitud la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya emitió concepto en el Acta No. 06 de 2020 SEM, numeral 3.1.12.8. La Sala ratifica lo conceptuado en la mencionada Acta.

3.1.12.4. BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado : 20201126196
Fecha : 23/07/2020
Interesado : Nextpharma Laboratorios

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ampliar la información de la inclusión del medicamento Bacillus Calmette Guerin en lo referente a:

1. Modificar la concentración del medicamento BACILLUS Calmette Guerin (BCG) de concentración 27 mg x U incluida en el listado de vitales no disponibles, en el sentido de hacer la extensión a la concentración en Unidades Formadoras de

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colonias (UFC) incluidas en la norma farmacológica para este medicamento, es decir de 0.6 a 6.4 x 10⁸ UFC /Vial.

2. Aclarar la forma farmacéutica incluida en el Listado de medicamentos vitales no disponibles, ya que en esta describe solución inyectable, pero en la norma farmacológica está consignado polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.
3. Aclarar la vía de administración, ya que en la norma farmacológica se conceptúa que es una suspensión inyectable, sin embargo, en actas de comisión revisora (1 de 2019 y 6 de 2018) se conceptúa que este medicamento es para administrar por vía intravesical, mediante instilación y no debe ser administrada por ninguna otra vía.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ya conceptuó mediante Acta No. 01 de 2019 SEM.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. AMINOFILINA

Radicado : 2017011651

Fecha CR : 09/06/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo de Registros Sanitarios.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Aminofilina en la siguiente concentración y forma farmacéutica.

Concentración:

Aminofilina 250 mg / 10 mL

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



INDICACIONES

Broncodilatador

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia renal o hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, úlcera péptica, insuficiencia hepática leve o moderada, insuficiencia coronaria, obesidad (ajustar la dosis en relación con el peso ideal) e, hipertiroidismo.

Debe evaluarse la relación riesgo beneficio en las siguientes situaciones clínicas:

Arritmias preexistentes o hipertensión, enfermedad cardiaca grave o insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad mamaria fibroquística, gastritis activa úlcera péptica activa, o antecedentes, lesión miocárdica aguda, hipertrofia prostática. Sensibilidad a las xantinas o a la etilendiamina., edema pulmonar agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, fiebre prolongada, enfermedad hepática, hipotiroidismo, no óptimamente controlado, desórdenes convulsivos. Taquiarritmias.

El medicamento tiene un margen terapéutico estrecho y los niveles séricos deben controlarse regularmente, particularmente durante el inicio de la terapia.

Durante la terapia regular, se deben monitorear los niveles séricos de potasio, en especial durante la terapia combinada con agonistas β_2 , corticosteroides o diuréticos, o en presencia de hipoxia, ya que puede ser el resultado de una hipocalemia grave.

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado un efecto teratogénico en una sola especie.

Clínicamente, el análisis de un gran número de embarazos expuestos aparentemente no reveló efectos de malformación o fetotóxicos específicos de la teofilina. Sin embargo, solo los estudios epidemiológicos permitirían verificar la ausencia de riesgo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, al final del embarazo, la teofilina se metaboliza a cafeína por desmetilación, que puede ser la causa de taquicardia e hiperexcitabilidad en el recién nacido.

Por lo tanto, dado que la aminofilina se metaboliza a teofilina, su uso solo debe considerarse durante el embarazo si es necesario. En el caso de tratamiento al final del embarazo, se requiere un seguimiento neonatal de unos días.

Lactancia

La teofilina pasa a la leche materna, lo que puede provocar hiperexcitabilidad en el recién nacido. Por lo tanto, no se recomienda el uso de teofilina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Ninguno conocido.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Para administración por infusión intravenosa lenta.

No se debe administrar en bolo si el paciente ya se encuentra recibiendo teofilina oral.

Se deben monitorear los niveles plasmáticos de teofilina, especialmente si el paciente ya se encuentra recibiendo teofilina, para asegurar que se mantenga dentro de los rangos terapéuticos.

La dosificación se adaptará a la susceptibilidad individual dependiendo del efecto terapéutico y los efectos adversos.

Población pediátrica

Niños de 6 meses a 16 años

Dosis inicial: 5 mg / kg administrados en infusión lenta durante un período de 20 minutos.

Niños de 6 meses a 9 años

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mantenimiento: 1 mg / kg / hora en infusión IV.

Niños de 10 años a 16 años

Mantenimiento: 800 microgramos / kg / hora en infusión IV.

Adultos

Dosis inicial: 5 mg / kg en infusión lenta por 30 minutos.

Dosis de mantenimiento: 0.5 mg / kg / hora en infusión continua. En ausencia de tratamiento previo con teofilina.

La administración solo debe considerarse en un entorno especializado. En adultos y niños, los niveles de teofilina en plasma deben verificarse después del inicio de la terapia intravenosa.

Los niveles plasmáticos efectivos en la broncodilatación están entre 5 y 15 µg / ml. Los efectos adversos pueden aparecer con un nivel plasmático de 15 µg / ml, no debe exceder los 20 µg / ml debido a un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tóxicos graves.

En caso de obesidad, la dosis se adaptará al peso ideal.

La dosis debe reducirse en caso de insuficiencia hepática leve o moderada o cardíaca y en pacientes de edad avanzada

Se deben monitorear los niveles de teofilina en plasma especialmente si el paciente se encuentra recibiendo teofilina oral.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa

INTERACCIONES:

Los siguientes medicamentos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de teofilina:

- **Cimetidina, nizatidina.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Antibióticos que incluyen ciprofloxacino, norfloxacino, claritromicina, eritromicina,**
- **troleandomicina, Isoniazida**
- **Antifúngicos como fluconazol y ketoconazol.**
- **Viloxazina.**
- **Anticonceptivos orales combinados, Estrógenos.**
- **Carbimazol.**
- **Tiabendazol.**
- **Bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem, verapamilo y posiblemente otros)**
- **Antiarrítmicos: mexiletina, propafenona**
- **Alopurinol.**
- **Analgésicos como rofecoxib.**
- **Citotóxicos como metotrexato.**
- **Oxpentifilina**
- **Otras xantinas**
- **Disulfiram.**
- **Interferón alfa.**
- **Vacuna contra la influenza.**
- **Antagonista de leucotrienos: Zafirlukast.**

Los siguientes medicamentos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de teofilina:

- **Anticonvulantes que incluyen carbamazepina, fenitoína, fenobarbitona y primidona.**
- **Rifampicina.**
- **Ritonavir.**
- **Aminoglutetimida.**
- **Sulfinpirazona.**
- **Barbitúricos.**
- **Tabaco.**

Otras interacciones:

- **Agonistas β_2 , corticosteroides y diuréticos: potencial de hipopotasemia.**
- **Betabloqueantes como el propanolol: antagonismo de la broncodilatación.**

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Doxapram: aumento de la estimulación del SNC.**
- **Adrenocorticoides, glucocorticoides y mineralocorticoides: uso concomitante con**
- **La aminofilina y el cloruro de sodio pueden provocar hipernatremia.**
- **Litio: se acelera la excreción de litio.**
- **Anestésicos: mayor riesgo de arritmias con halotano y mayor riesgo de convulsiones con ketamina.**
- **La teofilina antagoniza los efectos antiarrítmicos de la adenosina.**
- **Benzodiazepina: efectos reducidos por la teofilina.**
- **En casos de hipoxia: se puede potenciar la hipopotasemia.**

Por lo general, debe evitarse el uso concomitante de teofilina y fluvoxamina. Donde esto no es posible, los pacientes deben reducir a la mitad la dosis de teofilina y reducir la teofilina plasmática debe ser monitoreado de cerca.

Se recomienda un cuidado especial en el asma grave.

Las concentraciones plasmáticas de teofilina pueden reducirse durante el uso concomitante con preparaciones de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción del metabolismo. Por lo tanto, las preparaciones a base de hierba de San Juan no deben combinarse con teofilina. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando preparaciones a base de hierba de San Juan, se deben controlar los niveles de teofilina.

REACCIONES ADVERSAS:

Náuseas, vómitos y alteraciones gastrointestinales.

Estimulación del SNC, palpitations, taquicardia, arritmias, insomnio, rubor, mareos, ansiedad, inquietud, dolor de cabeza o convulsiones.

Puede producirse malestar, mareos e hipotensión si la velocidad de inyección es demasiado rápida.

Excepcionalmente se han descrito: manifestaciones alérgicas.

CONDICION DE VENTA:

Venta con fórmula facultativa

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.2. PENICILINA G SÓDICA (BENCILPENILINA SÓDICA)

Radicado : 20181172719 / 20181129859
Fecha CR : 6/08/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PENICILINA G SÓDICA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

- Cada vial contiene 1.000.000 UI de PENICILINA G SÓDICA
- Cada vial contiene 5.000.000 UI de PENICILINA G SÓDICA

FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo para reconstituir a solución inyectable

INDICACIONES:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la penicilina

Indicación clínica	Organismo infectante
Septicemia, empiema, neumonía, pericarditis, endocarditis, meningitis	<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A β -hemolítico estreptococo), otros estreptococos β -hemolíticos incluidos los grupos C, H, G, L y M, <i>estreptococo pneumoniae</i> y especies de <i>Staphylococcus</i> (no cepas productoras de penicilinas)
Ántrax	<i>Bacillus Anthracis</i>
Actinomicosis	<i>Actinomyces Israelii</i>
Botulismo (adyuvante terapia a la antitoxina), gangrena gaseosa, y tétanos (adyuvante terapia para humanos inmunoglobulina antitetánica)	Especies de <i>Clostridium</i>

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Difteria (adyuvante terapia de antitoxina y prevención del portador estado)	<i>Corynebacterium difteria</i>
Endocarditis erysipelothrix	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
Fusospiroquetosis (infecciones graves de la orofaringe [de Vincent], tracto respiratorio inferior y zona genital)	Especies de <i>Fusobacterium</i> y espiroquetas
Infecciones por Listeria incluyendo meningitis y endocarditis	<i>Listeria monocytogenes</i>
Infecciones por Pasteurella incluyendo bacteriemia y meningitis	<i>Pasteurella multocida</i>
Fiebre de Haverhill	<i>Streptobacilo moniliformis</i>
Fiebre por mordedura de rata	<i>Spirillum minus</i> o <i>Streptobacillus moniliformis</i>
Infecciones gonocócicas diseminadas	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (susceptible a la penicilina)
Sífilis (congénita y neuro sífilis)	<i>Treponema pallidum</i>
Meningitis meningocócica y/o septicemia	<i>Neisseria meningitidis</i>

Penicilina G no es un antibiotico activo en infecciones por bacilos gram negativos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros betalactámicos

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias:

Se han notificado reacciones graves ocasionales de hipersensibilidad mortales (anafilaxia) en pacientes en tratamiento con penicilina. Aunque la anafilaxia es más frecuente después de la administración parenteral, ha ocurrido en pacientes con penicilinas orales. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Ha habido informes bien documentados de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones de hipersensibilidad graves cuando se les trata con cefalosporinas. Antes de la terapia con penicilina, se debe hacer una investigación cuidadosa sobre reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe suspender el medicamento y tratar al paciente con la

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia adecuada. Las reacciones anafilactoides graves no se controlan con antihistamínicos solos y requieren medidas de emergencia como el uso inmediato de epinefrina, aminofilina, oxígeno y corticosteroides intravenosos.

Susceptibilidad / Resistencia

Desarrollo de bacterias resistentes a fármacos

Es poco probable que la prescripción de penicilina G sódica en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada o una indicación profiláctica, proporcione beneficios al paciente y corre el riesgo de desarrollar organismos resistentes.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la penicilina G sódica, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina provocan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir colectomía. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la DACD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. Se debe instituir el manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibióticos de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica según esté clínicamente indicado.

Precauciones:

Debe usarse con precaución en personas con antecedentes de alergias importantes y / o asma.

En terapia prolongada con penicilina y particularmente con pautas de dosificación altas, se recomienda la evaluación periódica de los sistemas renal y hematopoyético.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las infecciones estreptocócicas, la terapia debe ser suficiente para eliminar el organismo (mínimo 10 días), de lo contrario pueden producirse las secuelas de la enfermedad estreptocócica. Se deben tomar cultivos una vez finalizado el tratamiento para determinar si se han erradicado los estreptococos.

En dosis altas (por encima de 10 millones de unidades), la penicilina G sódica acuosa para inyección intravenosa, debe administrarse lentamente debido a los efectos adversos del desequilibrio electrolítico por el contenido de sodio de la penicilina. Se debe evaluar el estado renal, cardíaco y vascular del paciente y, si se sospecha o se sabe que existe un deterioro de la función, se debe considerar una reducción en la dosis total. Se recomienda la evaluación frecuente del equilibrio electrolítico, de la función renal y hematopoyética durante la terapia cuando se utilizan dosis altas de Penicilina G Sódica.

En caso de sospecha de infecciones estafilocócicas, se deben realizar los estudios de laboratorio adecuados, incluidas las pruebas de susceptibilidad.

Cuando se tratan infecciones gonocócicas en las que se puede sospechar de sífilis primaria o secundaria, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico adecuados, incluidos los exámenes en campo oscuro. En todos los casos en los que se sospeche una sífilis concomitante, se deben realizar pruebas serológicas mensuales durante al menos cuatro meses. Todos los casos de sífilis tratados con penicilina deben recibir exámenes clínicos y serológicos cada seis meses durante al menos dos o tres años.

Información para pacientes:

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluida la penicilina G sódica, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan las infecciones virales (p. Ej., El resfriado común). Cuando se prescribe penicilina G sódica para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común sentirse mejor al principio del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente según las indicaciones. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de la terapia puede: (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables con penicilina G sódica u otros medicamentos antibacterianos en el futuro. La diarrea es un problema común causado por los antibióticos que generalmente termina cuando se suspende el antibiótico. A veces, después de comenzar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces líquidas y

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanguinolentas (con o sin calambres de estómago y fiebre) incluso dos o más meses después de haber tomado la última dosis del antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben comunicarse con su médico lo antes posible.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Los estudios de reproducción realizados en ratones, ratas y conejos no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a la penicilina G. La experiencia humana con las penicilinas durante el embarazo no ha mostrado ninguna evidencia positiva de efectos adversos en el feto. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que demuestren de manera concluyente que se pueden excluir los efectos nocivos de estos medicamentos en el feto. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Madres lactantes:

Las penicilinas se excretan en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administran penicilinas a una mujer lactante.

Uso pediátrico

La función renal incompleta en los recién nacidos puede retrasar la eliminación de penicilina; por lo tanto, se deben realizar reducciones apropiadas en la dosis y la frecuencia de administración en estos pacientes. Todos los recién nacidos tratados con penicilinas deben ser monitoreados de cerca para detectar evidencia clínica y de laboratorio de efectos tóxicos o adversos.

Las dosis pediátricas generalmente se determinan en función del peso y deben calcularse para cada paciente individualmente.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La vía usual es intravenosa

DOSIFICACIÓN:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La penicilina G sódica inyectable, puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular. Las recomendaciones de dosis habituales son las siguientes:
Pacientes adultos

Indicación clínica	Dosis
Infecciones serias debido a cepas susceptibles de streptococos (incluyendo <i>S. pneumoniae</i>) y septicemia estafilocócica, empiema, neumonía, pericarditis endocarditis y meningitis	5 a 24 millones de unidades / día dependiendo de la infección y su gravedad administradas en dosis igualmente divididas cada 4 a 6 horas
Ántrax	Mínimo de 8 millones de unidades / día en dosis divididas cada 6 horas. Pueden ser necesarias dosis más altas dependiendo de la susceptibilidad del organismo.
Actinomicosis Enfermedad cervicofacial Enfermedad torácica y abdominal	1 a 6 millones de unidades / día (*) 10 a 20 millones de unidades / día (*)
Infecciones por clostridios Botulismo (terapia complementaria a la antitoxina) Gangrena gaseosa (desbridamiento y / o cirugía según se indique) Tétanos (terapia adyuvante a la inmunoglobulina del tétano humano)	20 millones de unidades / día (*)
Difteria (terapia adyuvante a la antitoxina y para la prevención del estado de portador)	2 a 3 millones de unidades / día en dosis divididas durante 10 a 12 días (*)
Endocarditis Erysipelothrix	12 a 20 millones de unidades / día durante 4 a 6 semanas (*)
Fusospiroquetosis (infecciones severas de orofaringe (Vincent),	5 a 10 millones de unidades / día (*)

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tracto respiratorio bajo y áreas genitales)	
Infecciones por Listeria Meningitis Endocarditis	15 a 20 millones de unidades / día durante 2 semanas (*) 15 a 20 millones de unidades / día durante 4 semanas (*)
Infecciones por Pasteurella, incluidas bacteriemia y meningitis	4 a 6 millones de unidades / día durante 2 semanas (*)
Fiebre de Haverhill, fiebre por mordedura de rata	12 a 20 millones de unidades / día durante 3 a 4 semanas (*)
Sífilis (neuro sífilis)	12 a 24 millones de unidades / día, como 2 a 4 MU cada 4 horas durante 10 a 14 días; muchos expertos recomiendan terapia adicional con Penicilina Benzatinica 2.4 MU IM semanalmente por 3 dosis después de la terminación de la terapia IV
Meningitis meningocócica y / o septicemia	24 millones de unidades / día como 2 millones de unidades cada 2 horas
Infecciones serias, tales como neumonía y endocarditis debidas a cepas susceptibles de <i>streptococos</i> (incluyendo <i>S. pneumoniae</i>) y meningococos	150.000 unidades / kg / día divididas en dosis iguales cada 4 a 6 horas; la duración depende del organismo infectante y del tipo de infección
Meningitis causada por cepas susceptibles de pneumococos y meningococos	250.000 unidades / kg / día divididas en dosis iguales cada 4 horas durante 7 a 14 días dependiendo de la infección organismo (dosis máxima de 12 a 20 millones de unidades / día)
Infecciones gonocócicas diseminadas (cepas sensibles a la penicilina)	Artritis: <ul style="list-style-type: none">100,000 unidades / kg / día repartida en 4 administraciones iguales durante 7 a 10 días Meningitis:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<ul style="list-style-type: none"> 250.000 unidades / kg / día repartida en administraciones iguales cada 4 horas durante 10 a 14 días <p>Endocarditis:</p> <ul style="list-style-type: none"> 250.000 unidades / kg / día repartida en administraciones iguales cada 4 horas durante 4 semanas <p>La dosis máxima usual es de 20.000.000 unidades por día repartidas en administraciones iguales cada 4 a 6 horas</p>
Sífilis (congénita y neuro sífilis) después del periodo neonatal	200.000 a 300.000 unidades / kg / día (administrado como 50.000 unidades / kg cada 4 a 6 horas) durante 10 a 14 días
Difteria (terapia adyuvante a la antitoxina y para la prevención del estado de portador)	150.000 a 250.000 unidades / kg / día en dosis iguales cada 6 horas durante 7 a 10 días
Fiebre por mordedura de rata; Fiebre de Haverhill (con endocarditis causada por <i>S. moniliformis</i>)	150.000 a 250.000 unidades / kg / día en dosis iguales cada 4 horas durante 4 semanas

* Debido a su corta vida media, la penicilina G se administra en dosis divididas, generalmente cada 4 a 6 horas con la excepción de la meningitis / septicemia meningocócica, es decir, cada 2 horas.

Pacientes pediátricos

Este producto no debe administrarse a pacientes que requieran menos de un millón de unidades por dosis.

Insuficiencia renal

La penicilina G es relativamente no tóxica y, por lo general, solo se requieren ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal grave.

Los regímenes de dosificación recomendados son los siguientes:

Aclaramiento de creatinina menor de 10 ml / min / 1,73 m²; administre una dosis completa de carga (consulte las dosis recomendadas en las tablas anteriores) seguida de la mitad de la dosis de carga cada 8 a 10 horas.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes urémicos con aclaramiento de creatinina superior a 10 ml / min / 1,73 m²; administre una dosis completa de carga (consulte las dosis recomendadas en las tablas anteriores) seguida de la mitad de la dosis de carga cada 4 a 5 horas.

Se deben realizar modificaciones adicionales de la dosis en pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia renal.

Para la mayoría de las infecciones agudas, el tratamiento debe ser continuado por al menos 48 a 72 horas después de que el paciente se vuelve asintomático. La terapia de antibióticos para las infecciones streptocócicas β-hemolíticas del grupo A, deben ser mantenidas por al menos 10 días para reducir el riesgo de fiebre reumática.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

INTERACCIONES:

Los antibacterianos bacteriostáticos (es decir, cloranfenicol, eritromicinas, sulfonamidas o tetraciclinas) pueden antagonizar el efecto bactericida de la penicilina y debe evitarse el uso concomitante de estos fármacos. Esto se ha documentado *in vitro*, sin embargo, la importancia clínica de esta interacción no está bien documentada.

Los niveles sanguíneos de penicilina pueden prolongarse mediante la administración concomitante de probenecid, que bloquea la secreción tubular renal de penicilinas.

Otros fármacos pueden competir con la penicilina G por la secreción tubular renal y así prolongar la vida media sérica de la penicilina. Estos medicamentos incluyen: aspirina, fenilbutazona, sulfonamidas, indometacina, diuréticos tiazídicos, furosemida y ácido etacrínico.

REACCIONES ADVERSAS:

La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción sistémica que puede ocurrir después del inicio de la terapia con penicilina en pacientes con sífilis u otras infecciones por espiroquetas (es decir, enfermedad de Lyme y fiebre recurrente). La reacción comienza de una a dos horas después del inicio de la terapia y desaparece

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dentro de las 12 a 24 horas. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de cabeza, exacerbación de lesiones cutáneas, taquicardia, hiperventilación, vasodilatación con rubor e hipotensión leve. La patogenia de la reacción de Herxheimer puede deberse a la liberación de la espiroqueta del pirógeno estable del huésped.

Reacciones hipersensibles

La incidencia informada de reacciones alérgicas a todas las penicilinas varía de 0,7 a 10 por ciento en diferentes estudios. La sensibilización suele ser el resultado de un tratamiento previo con penicilina, pero algunas personas han tenido reacciones inmediatas cuando se tratan por primera vez. En tales casos, se postula que la exposición previa a la penicilina puede haber ocurrido a través de trazas presentes en la leche o las vacunas.

Clínicamente se observan dos tipos de reacciones alérgicas a la penicilina: inmediatas y tardías.

Las reacciones inmediatas generalmente ocurren dentro de los 20 minutos de la administración y varían en severidad desde urticaria y prurito hasta edema angioneurótico, laringoespasma, broncoespasmo, hipotensión, colapso vascular y muerte. Estas reacciones anafilácticas inmediatas son muy raras y generalmente ocurren después de la terapia parenteral, pero se han informado algunos casos de anafilaxia después de la terapia oral. Otro tipo de reacción inmediata, una reacción acelerada, puede ocurrir entre 20 minutos y 45 horas después de la administración y puede incluir urticaria, prurito, fiebre y, ocasionalmente, edema laríngeo.

Las reacciones tardías a la terapia con penicilina generalmente ocurren dentro de 1 a 2 semanas después del inicio de la terapia. Las manifestaciones incluyen síntomas similares a los de la enfermedad del suero, es decir, fiebre, malestar, urticaria, mialgia, artralgia, dolor abdominal y diversas erupciones cutáneas, que van desde erupciones maculopapulares hasta dermatitis exfoliativa.

Se ha observado dermatitis de contacto en personas que preparan soluciones de penicilina.

Sistema gastrointestinal:

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa cuyo inicio se produce durante o después del tratamiento con penicilina G. Pueden ocurrir náuseas,

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vómitos, estomatitis, lengua negra o vellosa y otros síntomas de irritación gastrointestinal, especialmente durante la terapia oral.

Sistema hematológico:

Las reacciones incluyen neutropenia, que se resuelve después de suspender la terapia con penicilina; La anemia hemolítica Coombs-positiva, una reacción poco común, ocurre en pacientes tratados con penicilina G intravenosa en dosis mayores de 10 millones de unidades / día y que han recibido previamente grandes dosis del fármaco; y con grandes dosis de penicilina, puede ocurrir una diátesis hemorrágica secundaria a la disfunción plaquetaria.

Metabólico:

La penicilina G sódica inyectable, puede causar alteraciones electrolíticas graves e incluso mortales cuando se administra por vía intravenosa en grandes dosis.

Sistema cardiovascular:

Las dosis altas de penicilina G sódica pueden provocar insuficiencia cardíaca congestiva debido a la ingesta alta de sodio.

Sistema nervioso:

Se han notificado reacciones neurotóxicas que incluyen hiperreflexia, espasmos mioclónicos, convulsiones y coma después de la administración de dosis intravenosas masivas, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Sistema urogenital:

El daño tubular renal y la nefritis intersticial se han asociado con grandes dosis intravenosas de penicilina G. Las manifestaciones de esta reacción pueden incluir fiebre, exantema, eosinofilia, proteinuria, eosinofilia, hematuria y aumento del nitrógeno ureico sérico. La interrupción de la penicilina G da como resultado la resolución en la mayoría de los pacientes.

Reacciones locales:

Pueden producirse flebitis y tromboflebitis con la administración intravenosa.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13.3. ANAXER 30 MG TABLETAS SUBLINGUALES

Expediente : 20144705
Radicado : 20181089374 / 20191241929
Fecha CR : 19/12/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta sublingual contiene Ketorolaco Trometamina 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (Indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, efectos adversos, posología, interacciones) del producto Anaxer 30 Mg Tabletas Sublinguales (Ketorolaco).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que tengan como principio activo ketorolaco trometamina, con el propósito de actualizar los esquemas posológicos a la luz del estado del arte.

Adicionalmente, para el producto de la referencia la Sala solicita se envíe la información farmacológica completa.

3.1.13.4. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

Radicado : 20191204717
Fecha : 18/10/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. RALTEGRAVIR

Radicado : 20201053977
Fecha : 06/03/2020 // 07/07/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se considere la inclusión del principio activo Raltegravir en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

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

1. Allegar información que evidencie capacidad de cubrir el mercado y por cuanto tiempo.
2. Allegar tabla comparativa de las formulas cualicuantitativas de los productos aprobados con el principio activo raltegravir, por cuanto indica en su comunicado que en la composición presenta excipiente crítico que puede afectar la biodisponibilidad.
3. Allegar información de absorción sistémica no deseada como soporte de seguridad la medición de la concentración del IFA puede ser necesaria por razones de seguridad, es decir, a fin de evaluar la absorción sistémica no deseada.
4. Allegar información de Cmax AUCmax del estudio realizado se seguridad.

3.3.2. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA – ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y TERAPÉUTICA. DEFINICIONES

Radicado : 20201129805
Fecha : 28/07/2020

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : GlaxoSmithKline Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a los siguientes puntos:

1. ¿Cuándo una información de carácter educativo se convierte en información farmacológica?
2. ¿Qué apartados o ítems debe tener la información farmacológica que de acuerdo a la normatividad Colombiana, procede que la Comisión Revisora evalúe?
3. ¿Cuáles son los criterios aceptados en la normatividad colombiana para definir un uso de un producto como acción terapéutica?
4. ¿Cuáles son los criterios aceptados en la normatividad colombiana para definir un uso de un producto como acción farmacológica?
5. ¿La limpieza o higiene de la mucosa nasal se considera una acción terapéutica o farmacológica?
6. ¿La humidificación de la mucosa nasal en atmósfera seca se considera una acción terapéutica o farmacológica?
7. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para clasificar una sustancia o mezcla como un fármaco?
8. ¿El agua de mar se considera un fármaco?
9. Si el agua de mar se considera un fármaco, ¿cual es el contexto normativo para considerar y clasificar un elemento natural al que todos tenemos acceso y en circunstancialmente podemos exponernos masivamente, para considerarlo como un fármaco?

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a los siguientes puntos:

La Sala considera que las preguntas que presenta el interesado son confusas y no tienen una adecuada redacción, sin embargo, la Sala hace el esfuerzo de interpretar el sentido de las preguntas con el propósito de orientar al interesado para que consulte en detalle la normativa colombiana en relación con los medicamentos.

1. ¿Cuándo una información de carácter educativo se convierte en información farmacológica?

Rta: Una información de carácter educativo puede o no tener información farmacológica.

2. ¿Qué apartados o ítems debe tener la información farmacológica que de acuerdo a la normatividad colombiana, procede que la Comisión Revisora evalúe?

Rta: En el Artículo 27 del Decreto 677 de 1995 se encuentra los apartados que debe contener la información farmacológica.

3. ¿Cuáles son los criterios aceptados en la normatividad colombiana para definir un uso de un producto como acción terapéutica?

Rta: No existe una definición explícita en la normatividad sobre lo que es la acción terapéutica, sin embargo, se puede deducir de la definición de medicamento que se encuentra en el Decreto 677 de 1995 para ser entendida como la capacidad de un producto para ser útil para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad.

El criterio para recomendar el uso terapéutico de un producto se fundamenta en el análisis que realiza un grupo de expertos de la información técnica y científica sobre la eficacia, seguridad, toxicidad y recomendaciones para el uso de un medicamento en pacientes con condiciones de salud específicas

4. ¿Cuáles son los criterios aceptados en la normatividad colombiana para definir un uso de un producto como acción farmacológica?

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rta: No existe una definición explícita en la normatividad sobre lo que es la acción terapéutica, sin embargo, la acción farmacológica es la capacidad de un compuesto o una mezcla de compuesto para modificar una función fisiológica, que puede o no tener utilidad para prevenir, aliviar, diagnosticar, tratar, curar o rehabilitación de la enfermedad.

5. ¿La limpieza o higiene de la mucosa nasal se considera una acción terapéutica o farmacológica?

Rta: La limpieza o higiene de la mucosa nasal es una medida de aseo que no requiere de un medicamento para tal fin.

6. ¿La humidificación de la mucosa nasal en atmósfera seca se considera una acción terapéutica o farmacológica?

Rta: La permanencia de una persona en atmosfera seca no es una condición de salud que requiera tratamiento terapéutico.

7. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para clasificar una sustancia o mezcla como un fármaco?

Rta: Remitimos a las definiciones del Decreto 677:

Principio activo. Compuesto o mezcla de compuesto que tiene una acción farmacológica.

Fármaco. Es el principio activo de un producto farmacéutico.

8. ¿El agua de mar se considera un fármaco?

Rta: Remitirse el concepto del Acta No. 09 de 2019 SEM, numeral 3.3.7:

“(...) CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la solución salina a la que se refiere la norma farmacológica, es a la solución salina, orientada a ser un sustituto del suero fisiológico y en principio no contiene solutos adicionales al cloruro de sodio. Por lo tanto, soluciones salinas con composiciones diferentes que pretendan un registro sanitario como medicamento deben aportar la evidencia clínica que soporten las indicaciones solicitadas.”

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. Si el agua de mar se considera un fármaco, ¿cual es el contexto normativo para considerar y clasificar un elemento natural al que todos tenemos acceso y en circunstancialmente podemos exponernos masivamente, para considerarlo como un fármaco?

Rta: Ver respuesta número 8.

Adicionalmente, la Sala remite al interesado a la definición de recurso natural usado de preparaciones farmacéuticas del Decreto 677 de 1995.

Recurso natural usado en las preparaciones farmacéuticas. denominase recurso natural todo material proveniente de organismos vivos y minerales que posee propiedades terapéuticas - -sin riesgos para la salud, cuando se utiliza en forma - comprobadas mediante estudio científicos, literatura científica o comprobación clínica que respalden el uso tradicional.

3.3.3. ALCOHOL ETÍLICO GEL 70 %

Radicado : 20201128788
Fecha : 27/07/2020
Interesado : Sorlinda Pérez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar porque si el Alcohol Etilico gel al 70 % no esta en Normas Farmacológicas, si cuenta con Registro Sanitario? y porque esa es la justificación de no establecerlo como vital no disponible si fue solicitado?

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

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.4. MOMESOFT EMULSION

Expediente : 20177540
Radicado : 20201040458
Fecha CR : 08/05/2020
Interesado : Grupo de Registro Sanitario de Medicamentos

Composición: Cada 100 g contiene 0.1 g de Mometasona Furoato

Forma farmacéutica : Emulsión

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños. No debe administrarse por más de 14 días

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica del producto en mención debido a que lo solicitado es emulsión, sin embargo, lo aprobado por la sala es loción, tal como se observa en la norma farmacológica 13.1.10.0.N10 y Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.3. ¿Se podría homologar la información farmacológica del producto en la forma farmacéutica emulsión con la de loción aprobada en el acta mencionada o por si el contrario es necesario la evaluación farmacológica e inclusión en norma para el producto?

De igual forma se solicita aclaración sobre el aplazamiento del concepto en el acta 20 de 2019 numeral 3.1.9.12. Debido a que aún no hay concepto sobre las indicaciones y dosificación del producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información del Acta No. 08 de 2019, numeral 3.1.9.3., aplica a la emulsión en esa misma concentración.

Adicionalmente, la Sala ya se pronunció en Acta No. 08 de 201, numeral 3.1.9.3.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.5. AUDIENCIA VITAMINA C

Radicado : 20201080134
Fecha : 30/04/2020
Interesado : Rubby Aristizabal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de presentar la información relacionada con del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante el Numeral 3.1.13.2 del Acta No. 37 de 2018 con respecto a la información farmacológica de Vitamina C.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2020 al interesado Rubby Aristizabal con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto VITAMINA C (Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, Acta No. 10 de 2020, numeral 3.4.4)

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. XARELTO® 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS XARELTO® 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS XARELTO® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029235 / 20029236 / 19998726
Radicado : 20181132290 / 20181132294 / 20181132299 / 20181254462
Fecha CR : 28/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada comprimido contiene 20 mg de Rivaroxabán Micronizado
- Cada comprimido contiene 15 mg de Rivaroxabán Micronizado
- Cada comprimido contiene 10 mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.3.39 SEM y Acta No. 26 del 2018 numeral 3.1.9.2 SEM, en el sentido de indicar la dosificación para los productos de la referencia, de acuerdo con lo solicitado por el interesado mediante escrito No. 20181254462 del 11 de diciembre de 2018.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.3.39 SEM y Acta No. 26 del 2018 numeral 3.1.9.2 SEM, en el sentido de indicar que la dosificación para los productos de la referencia es como se menciona a continuación:

Dosificación y grupo etario

Dosis habitual recomendada

Xarelto 10 mg - Prevención de TEV

La dosis recomendada para la prevención de TEV en cirugía ortopédica mayor es un comprimido de 10 mg una vez al día.

Xarelto 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [CrC]): <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Xarelto 10mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de XARELTO® dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de XARELTO® una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda XARELTO® 10mg una vez al día o XARELTO® 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Periodo de Tiempo	Programa de Dosis	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de TVP o EP recurrentes	Día 1 - 21	15mg dos veces al día	30mg
	Día 22 en adelante	20mg una vez al día	20mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP	10mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10mg o 20mg

Duración del tratamiento

Xarelto 10mg - Prevención del TEV

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante 5 semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante 2 semanas.

Xarelto 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y embolismo sistémico.

Xarelto 10mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes
La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TVP.

Forma y frecuencia de administración

Xarelto® 10mg - Prevención del TEV

Un comprimido de 10 mg de XARELTO® se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de 10 mg de XARELTO® pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6-10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de XARELTO® y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El comprimido triturado de XARELTO® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar XARELTO®.

El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago.

Xarelto® 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

Un comprimido de 20 mg de XARELTO® se debe tomar una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) un comprimido de 15 mg de XARELTO® se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de XARELTO® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de XARELTO® y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de XARELTO® de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de XARELTO® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar XARELTO®. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de XARELTO® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

Xarelto® 10 mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes.

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de XARELTO® dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con XARELTO® debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse 10 mg de XARELTO® una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de XARELTO® de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos. Los comprimidos de XARELTO® de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de XARELTO® y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de XARELTO® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de XARELTO® se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar XARELTO®. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de XARELTO® de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica.

Dosis olvidadas

Xarelto® 10mg - Prevención del TEV

Si una dosis se omite, el paciente debe tomar la dosis de 10 mg de XARELTO® inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Xarelto® 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Xarelto® 10 mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes.

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg de XARELTO® al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar XARELTO® inmediatamente, para asegurarse de tomar la dosis diaria recomendada. El paciente debe continuar con la toma regular de dosis una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Dosis diaria máxima

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xarelto® 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA
La dosis máxima diaria recomendada es de 20 mg.

Xarelto® 10mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes.

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

XARELTO® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas.

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Pacientes con insuficiencia renal:

Xarelto® 10mg - Prevención del TEV

No se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrCr) \leq 80-50 mL/min) o moderada (CrCr <50-30 mL/min).

Xarelto® 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

No se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrC): < 80-50 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrC: <50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Xarelto® 10mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP

No se requiere ningún ajuste de la dosis si XARELTO® se administra en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CrC): < 80 a 50 mL/min) o moderada (CrC: < 50 a 30 mL/min).

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CICr < 30-15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, XARELTO® debe emplearse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el uso de XARELTO® en pacientes con CICr <15 mL/min.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a XARELTO®

Xarelto® 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con XARELTO® debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Xarelto® 10 mg, 15mg y 20mg - Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes.

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con XARELTO® debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a XARELTO®, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar XARELTO®. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de XARELTO® y, por tanto, no debe emplearse.

Cambio de XARELTO® a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de XARELTO® a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que XARELTO® puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de XARELTO® a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con XARELTO® y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de XARELTO®. Después de discontinuar XARELTO®, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de anticoagulantes parenterales a XARELTO®

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar XARELTO® 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración del fármaco parenteral (por ejemplo, HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de XARELTO® a anticoagulantes parenterales
Suspendir XARELTO® y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de XARELTO®.

Xarelto 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA: Cardioversión
La administración de XARELTO® puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con XARELTO® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Xarelto 10mg, 15mg y 20mg - Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de XARELTO® 15 mg una vez al día (o XARELTO® 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent. Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos:

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad.

Sexo:

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal:

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal.

Diferencias étnicas:

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas.

Forma de administración:

Vía oral.

3.4.2. VEMLIDY®

Expediente : 20134171
Radicado : 2017138188 / 20201144041 / 20201148650
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene Tenofovir Alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de Tenofovir Alafenamida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 numeral 3.1.3.1 SEM, respecto a la composición del producto.

SECCION	FIGURA EN ACTA	DEBE FIGURAR
Composición	Cada comprimido recubierto contiene 25mg de Tenofovir alafenamida fumarato	Cada comprimido recubierto contiene tenofovir alafenamida fumarato equivalente a <u>25 mg de tenofovir alafenamida</u>

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 numeral 3.1.3.1, en el sentido de indicar que la composición del producto es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada comprimido recubierto contiene 28,4 mg de tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3.4.3. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL

Radicado : 20201134272
Fecha : 20/08/2020
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 y Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.10 en el sentido de:

1. De acuerdo con la respuesta obtenida en el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.10 se acepta la modificación de la información de seguridad, por lo cual nos acogemos en la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones. Sin embargo, en el ítem de indicación, dado que tenemos los estudios clínicos que soportan el uso de Zaldiar® en todo tipo de dolor (agudo o crónico) moderado a severo, pedimos amablemente estudiar nuevamente nuestra solicitud y la nueva documentación soporte presentada, en la cual se enrolan pacientes en tratamiento crónico, con el fin de eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto.
2. En caso de que su respuesta sea ratificar el concepto emitido en las Actas anteriormente mencionadas, solicitamos amablemente indicarnos la información científica que soporta el cambio, y la razón por la cual los estudios no se consideran suficientes.

Cabe anotar que alrededor del mundo y en las Autoridades de referencia la indicación de tramadol + paracetamol se encuentra para dolor agudo y crónico y los estudios clínicos realizados soportan esta indicación.

3. Solicitamos mantener la indicación de la combinación tramadol / paracetamol (Zaldiar®) de la siguiente manera:

Indicación: Analgésico. Zaldiar® está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Solicitamos mantener la posología de la combinación tramadol / paracetamol (Zaldiar®) de la siguiente manera, con base a que de acuerdo a nuestra evidencia científica puede ser utilizado para dolor agudo y crónico:

Adultos y adolescentes (18 años y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de dos tabletas de ZALDIAR® (equivalente a 75 mg de clorhidrato de tramadol y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales, tantas como sea necesario, sin que se exceda la cantidad de 8 tabletas (equivalente a 300 mg de clorhidrato de tramadol y 2600 mg de paracetamol) por día.

El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas.

Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse ZALDIAR® por más tiempo de lo estrictamente necesario. Si se requiere el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con ZALDIAR® como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces deberá llevarse a cabo un monitoreo regular y cuidadoso (con pausas en el tratamiento, cuando sea posible), para evaluar si es necesaria o no la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido el uso efectivo y seguro de ZALDIAR® en niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del tramadol puede ser más tardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente.

Insuficiencia hepática

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación del tramadol está retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente (véase la sección 4.4). Debido a la presencia de paracetamol ZALDIAR® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase sección 4.3).

Método de administración
Uso vía oral.

ZALDIAR® 37.5 mg/325 mg, tabletas recubiertas.
Las tabletas deberán deglutirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido. No deberán estar rotas o masticadas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto del Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 aplica también a las asociaciones a dosis fijas que contengan tramadol. De la misma manera precisa que la indicación debe ser: tramadol está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

La Sala encuentra que de acuerdo con el estado del arte los opiodes producen un alivio modesto del dolor crónico no oncológico, lo cual no compensa el riesgo de adicción asociado. (ejemplos de publicaciones científicas que evidencian el modesto alivio del dolor crónico no oncológico: Comparative Effectiveness Review Number 229. AHRQ Publication No. 20-EHC011 April 2020, Jason W. Busse, DC, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018; 320 (23): 2448-2460. doi: 10.1001 / jama.2018.18472, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.).

3.4.4. CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Radicado : 20201135044
Fecha : 20/08/2020
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 en el sentido de:

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. De acuerdo con la respuesta obtenida en el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 se acepta la modificación de la información de seguridad, por lo cual nos acogemos en la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
Sin embargo, en el ítem de indicación, dado que tenemos estudios clínicos que soportan el uso de tramadol en todo tipo de dolor (agudo o crónico) moderado a severo, pedimos amablemente estudiar nuestra solicitud y la documentación soporte presentada, con el fin de eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto.
2. En caso de que su respuesta sea ratificar el concepto emitido en la Acta anteriormente mencionada, solicitamos amablemente indicarnos la información científica que soporta el cambio, y la razón por la cual los estudios no se consideran suficientes. Cabe anotar que alrededor del mundo y en las Autoridades de referencia la indicación de tramadol se encuentra para dolor agudo y crónico y los estudios clínicos realizados soportan esta indicación.
3. Solicitamos mantener la indicación de tramadol de la siguiente manera:

Indicación: Tratamiento del dolor moderado a severo

4. Solicitamos amablemente modificar la posología en las formulaciones de liberación inmediata, con el fin de estar alineado con los estudios clínicos realizados, incluyéndola de la siguiente manera:

Adultos:

50 mg de clorhidrato de tramadol cada 4 horas o 100 mg de clorhidrato de tramadol cada 6 horas.

Esta posología permite que diariamente sea administrado un máximo de 400mg de clorhidrato de tramadol, la cual es la dosis máxima diaria recomendada de tramadol.

5. Solicitamos amablemente modificar la advertencia de síndrome de abstinencia, con el fin de suministrar mayor información al paciente. Por tal razón solicitamos amablemente aceptar la modificación del texto de la siguiente manera:

Advertencia requerida	Advertencia propuesta
Pueden producirse síntomas de síndrome de abstinencia, similares a	No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>aquellos producidos tras la retirada de los opioides, incluso a dosis terapéuticas y por tratamientos cortos. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser evitados por una disminución gradual de la dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico</p>	<p>físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado.</p> <p>Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar el disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.</p>
--	---

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto del Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 aplica también a las

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociaciones a dosis fijas que contengan tramadol. De la misma manera precisa que la indicación debe ser: tramadol está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

La Sala encuentra que de acuerdo con el estado del arte los opiodes producen un alivio modesto del dolor cronico no oncologico, lo cual no compensa el riesgo de adicción asociado. (ejemplos de publicaciones científicas que evidencian el modesto alivio del dolor cronico no oncologico: Comparative Effectiveness Review Number 229. AHRQ Publication No. 20-EHC011 April 2020, Jason W. Busse, DC, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018; 320 (23): 2448-2460. doi: 10.1001 / jama.2018.18472, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.).

3.4.5. SUPLEMENTOS VITAMINICOS CON MINERALES

Radicado : 20201133834
Fecha : 03/08/2020
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos mediante Acta No. 17 de 2017 SEMPB segunda parte, numerales 3.12.1, 3.12.2, 3.12.3, 3.12.4, en el sentido de especificar que dicho concepto no aplica para las fórmulas parenterales.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ya se pronunció mediante Acta No. 15 de 2020 SEM, numeral 3.4.3.

3.4.6. FEXOFENADINA 90 mg + FENILEFRINA 25 mg TABLETAS

Expediente : 20155596
Radicado : 20201124012 / 20201115595 / 20191026212 / 20191222082
Fecha : 21/07/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrnacol S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.6.3, en el

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sentido de indicar que la forma farmacéutica del producto en mención corresponde a: Tabletas masticables, de acuerdo al alcance al radicado No. 20191026212 del 14 de febrero de 2019, mediante el cual se indicó que la solicitud correspondía a la aprobación de nueva concentración y nueva forma farmacéutica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos ya se pronunció en Acta no. 12 de 2020 SEM, numeral 3.4.4.

3.4.7. VITACNOVA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 MG / 5 ML

Radicado : 20201138014
Fecha : 10/08/2020
Interesado : Humax Pharmaceutical

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a los siguientes puntos:

1. Aclarar si los conceptos de las Actas: Acta No. 02 de 2015 Numeral 3.8.2., Acta No. 18 de 2017 Segunda Parte, Numeral 3.7.1., Acta No. 17 de 2018 SEM Numeral 3.3.10., aplican en forma general para todos los productos que contienen Ácido ascórbico en su composición y en la forma farmacéutica solución inyectable, o solo aplica al producto mencionado en las mismas: PASCORBIN®.
2. Aclarar si para el producto, VITACNOVA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg / 5 mL, cuya información fue citada en el cuerpo de la solicitud, aplica la revisión de oficio de que tratan los conceptos revisados y analizados en esta solicitud.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la vitamina c inyectable (solo uso intravenoso) sólo está indicada para el tratamiento por corto tiempo del deficit de vitamina c con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.

La Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que tengan vitamina c inyectable para que se ajusten al presente concepto.

Adicionalmente, dado que la posología en adultos es de 200 mg una vez al día, no se justifica la existencia de productos con presentaciones para uso intravenoso que

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

contengan más de 200 mg. Por lo anterior, le aplica el concepto del Acta No. 02 de 2015, numeral 3.8.2.

Siendo las 16:00 del día 23 de Octubre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Profesional Especializado GASECR

DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 20 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

