



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA CONJUNTA DE MEDICAMENTOS Y SALA ESPECIALIZADA MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2023

SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 Y 31 DE MARZO DE 2023

La presente Acta incluye trámites que corresponden a priorizados por desabastecimiento y en riesgo de desabastecimiento.

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria conjunta de la Sala Especializada de Medicamentos y la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Erwin Guzman Aurela
Dr. William Saza Londoño
Dra. Claudia Yaneth Niño Cordero
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretarios:

Dra. Gicel Karina Lopez Gonzalez
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 ELTROXIN® TABLETAS 100 MCG

Expediente : 46916
Radicado : 20211285740
Fecha : 17/12/2021
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S.
Fabricante : ASPEN BAD OLDESLOE GMBH

Composición:

Cada tableta contiene levotiroxina sódica 0,11126 mg equivalentes a levotiroxina anhidra 100 mcg

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

- **Justificar por qué se realizaron los perfiles de disolución para la nueva composición de levotiroxina 100 mcg frente a levotiroxina 150 mcg y no frente a levotiroxina de la composición anterior 100 mcg fabricados por Aspen Bad Oldesloe GmbH.**
- **Aclarar si Thevier®, Eltroxin® y Oroxine® corresponden al mismo producto.**
- **Aclarar y justificar por qué los dos estudios tienen el mismo número de lote (20E002) se reportan los mismos resultados en medio de control de calidad en los estudios R1-21-010 y R1-21-006 (folios 875 y 1288) teniendo en cuenta que las condiciones de disolución son diferentes para cada estudio.**
- **Allegar la justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (numeral 10.5 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar la discusión sobre la modificación solicitada y el cambio de las cantidades de los excipientes. (numeral 10.5 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Aclarar por qué no realizan los perfiles en mínimo dos lotes del producto con la modificación propuesta (numeral 10.5 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Aclarar por qué en el CPP allegado en el presente trámite radicado 20211285740, la nueva composición corresponde a la marca comercial Oroxine® y no a la marca comercial objeto de solicitud: Eltroxin®.**
- **Indicar tamaño del lote del producto de prueba.**
- **Allegar la respuesta a los requerimientos emitidos mediante acta 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.2. para el radicado 20191098599 del trámite de renovación.**

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.7.2 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETAS

Expediente : 20030710
Radicado : 20191150748 / 20201185693 / 20221024861
Fecha : 03/02/2022
Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 150 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución No. 2022001130 de 17 de enero de 2022 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos del recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera el concepto del acta 08 de 2021, numeral 3.1.7.8, en el sentido de recomendar no aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Levotiroxina tableta 150 mcg de Tecnoquímicas. Lo anterior, por cuanto:

1. Los resultados no están dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 90.00-111.11% para principios activos de estrecho margen terapéutico (numeral 7.7 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
2. No es procedente aceptar los resultados sin realizar la corrección de la línea basal.
3. Lo allegado por el interesado, no sustenta que la Levotiroxina sea retirada del listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico, por lo tanto, no se puede aceptar la ampliación del rango de aceptación de 90.00-111.11% a 80.00 - 125.00%. Se aclara, que levotiroxina se encuentra clasificado como de estrecho margen terapéutico por cuanto:

El rango entre las concentraciones séricas terapéuticas y tóxicas de levotiroxina es estrecho; Algunas toxicidades asociadas con la levotiroxina son graves y/o irreversibles; Las concentraciones subterapéuticas de levotiroxina dan como resultado un tratamiento inadecuado y conducen a malos resultados clínicos; La levotiroxina sódica requiere una titulación de la dosis individual para lograr un equilibrio satisfactorio entre maximizar la

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eficacia y minimizar la toxicidad grave relacionada con la dosis; La monitorización terapéutica de fármacos basada en la TSH sérica y los niveles de T4 total o libre se emplea de forma rutinaria para facilitar la titulación de la dosis de levotiroxina; y La levotiroxina tiene una variabilidad intrasujeto de pequeña a mediana.

4. Lo aprobado en el protocolo Versión 3- BIO 096, en el acta 18 de 2018 numeral 3.1.8.3. para los rangos de aceptación fue entre 90.00-111,11%, en cumplimiento de la establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.7 para el producto con principio activo Levotiroxina clasificado de estrecho margen terapéutico. Adicionalmente, en dicho protocolo aprobado se precisó la realización de la corrección basal en la determinación de los parámetros farmacocinéticos para el análisis estadístico. Por lo cual el estudio no da cumplimiento al protocolo aprobado.

3.1.7.3 CITRATO DE TAMOXIFENO 10 MG TABLETAS

Expediente : 20237748
Radicado : 20221210349
Fecha : 13/09/2022
Interesado : BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : BLAU FARMACEUTICA S.A

Composición:

Cada tableta contiene citrato de tamoxifeno equivalente a 10 mg de tamoxifeno base

Forma farmacéutica: tableta

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

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

- **Aclarar si la presente solicitud aplica para otras concentraciones, toda vez que indican en la información presentada sólo estudio *in vivo*, pero una vez revisada la información allegan perfiles de disolución.**

Estudio *in vivo*:

- **Aclarar de forma detallada porque en el diligenciamiento del “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD)**

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Y BIOEQUIVALENCIA (BE), referencian para el producto test el lote 0810032 y para el producto de referencia lote 80807, dado que una vez evaluado el estudio *in vivo* código PTE-017/10 referencian lotes diferentes, para el producto test lote 001/10 y para el producto de referencia lote 92308.

- Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
- Indicar tamaño y número del lote industrial sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
- Indicar cómo se calculó el tamaño muestral.
- Allegar certificado de análisis del estándar interno Propranolol lote 1005 empleado en la validación de la metodología bioanalítica código MA/TE-1957-R00 incluyendo la prueba de potencia, fecha de fabricación y fecha de vencimiento.
- Allegar los parámetros de efecto matriz y contaminación por arrastre (*Carry-over*) en la validación de la metodología bioanalítica código MA/TE-1957-R00.
- Aclarar la fecha en la cual fue realizada la validación de la metodología bioanalítica código MA/TE-1957-R00, dado que se evidencian cromatogramas con fechas del 30 noviembre del 2010 folio: 2345 y cromatogramas de los voluntarios (metodología bioanalítica) con fechas del 23 de noviembre del 2010 folio:1583, Tenga en cuenta que la fecha de la validación debe ser previa a la de la realización de la metodología bioanalítica.
- Justificar de forma detallada porque en los resultados estadísticos hacen referencia en el resumen que, 34 voluntarios sanos completaron el estudio, toda vez que en los análisis para los resultados estadísticos en las tablas denominadas como “*estadísticas descriptivas del producto de prueba y parámetros farmacocinéticos del producto de referencia*” se evidencia 36 voluntarios folio 2611.
- Allegar diligenciado el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) código ASS-RSA-FM079 con la información correspondiente a los estudios presentados.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudio *in vitro*

- Tenga en cuenta que, para la presentación de estudios *in vitro* deberá dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 10 de la Resolución 1124 de 2016.
- Recuerde adicionalmente que deberá allegar la validación de la metodología analítica (con todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar Informe del estudio *in vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados) procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Recuerde que los perfiles de disolución deben realizarse en los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la Resolución 1124 de 2016 y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.
- Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento, tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.

3.1.7.4 LEVOTIROXINA 150 MCG TABLETA

Expediente : 20243955
Radicado : 20221282655
Fecha : 30/12/2022
Interesado : LABORATORIOS MK S.AS
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 150 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. Si bien la solicitud actual con radicado 20221282655 es para evaluación de equivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para levotiroxina 150 mcg, justifique por qué el estudio *in vivo* fue realizado con la concentración de 100 mcg y no con la concentración más alta comercializada que corresponde a 150 mcg de acuerdo a la recomendación de la Resolución 1124 de 2016, dado que le fue aprobado el diseño y metodología del estudio de Bioequivalencia según el concepto del Acta 18 de 2018 numeral 3.1.8.3. de la Sala Especializada.

3.1.7.5 LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG

Expediente : 19974623
Radicado : 20231034672
Fecha : 17/02/2023
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 100 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: tableta

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

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

1. Allegar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto levotiroxina 100 mcg frente al producto de referencia establecido en la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:
 - De acuerdo con la solicitud de modificación en la fórmula cuali-cuantitativa para el producto levotiroxina 100 mcg tableta, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que el producto

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- está incluido en el listado del anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016, por lo tanto, debe presentar Bioequivalencia.
- En la documentación allegada en el radicado 20231034672 no presenta información alguna de estudios de Bioequivalencia para el producto levotiroxina 100 mcg tableta.
 - No se evidencia estudios de bioequivalencia aprobados por parte de esta Sala para el producto levotiroxina 100 mcg tableta con expediente 19974623, con la fórmula cuali-cuantitativa aprobada en la renovación del registro sanitario vigente, que fue otorgado mediante Resolución 2018038011 del 4 de septiembre de 2018.
 - Una vez revisada la base de datos del expediente 19974623 es importante que el usuario tenga en cuenta:
 - Que en la Resolución 2018038011 del 4 de septiembre de 2018 en las consideraciones se menciona: *De conformidad con el artículo 17 y anexo 2 de la Resolución No. 1124 de 2016, el interesado contará con un término de 18 meses, contados a partir la ejecutoria de la presente resolución para presentar ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, los estudios correspondientes. Lo anterior so pena de la suspensión del Registro Sanitario.*
 - Con Resolución 2018052748 se negó un protocolo de bioequivalencia y la enmienda al protocolo.
 - No se evidencia estudios de bioequivalencia aprobados por parte de esta Sala para el producto levotiroxina 100 mcg tableta con expediente 19974623, con la fórmula cuali-cuantitativa propuesta en el actual trámite (Rad. 20231034672).
2. En caso de presentar bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto levotiroxina 100 mcg tableta, se aclara que ésta se debe realizar frente a un biolote aprobado (producto con bioequivalencia aprobada *in vivo*) cumpliendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 para proporcionalidad por dosis.
3. El producto farmacéutico levotiroxina 100 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico como lo establece el numeral 10.1.10 de la Resolución 1124 de 2016: *“productos farmacéutico-terminados (PFT) orales que contienen un principio activo que posee un índice terapéutico estrecho, no son elegibles para un bioexención basada en el enfoque de sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS).”*
4. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad y lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda al usuario que los soportes allegados para el estudio, por ejemplo, los cromatogramas del soporte analítico del estudio y las validaciones sean copias del original obtenido del equipo. Tenga en cuenta que los cromatogramas deben contener información que permita la trazabilidad tal como nombre de la muestra, área, fecha de análisis, analista, volumen de inyección etc. (numeral 7.5 y 7.8 Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.6 LEVOTIROXINA SODICA 50 MCG

Expediente : 19974622
Radicado : 20231034657
Fecha : 17/02/2023
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 50 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: tableta

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

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

- **Allegar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto levotiroxina 50 mcg frente al producto de referencia establecido en la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:**
 - De acuerdo con la solicitud de modificación en la fórmula cuali-cuantitativa para el producto levotiroxina 50 mcg tableta, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que el producto está incluido en el listado del anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016, por lo tanto, debe presentar Bioequivalencia.
 - En la documentación allegada en el radicado 20231034657 no presenta información alguna de estudios de Bioequivalencia para el producto levotiroxina 50 mcg tableta.
 - No se evidencia estudios de bioequivalencia aprobados por parte de esta Sala para el producto levotiroxina 50 mcg tableta con expediente 19974622, con la fórmula cuali-cuantitativa aprobada en la renovación del registro sanitario vigente, que fue otorgado mediante Resolución 2018038010 del 4 de septiembre de 2018.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una vez revisada la base de datos del expediente 19974622 es importante que el usuario tenga en cuenta:

- Que en la Resolución 2018038010 del 4 de septiembre de 2018 en las consideraciones se menciona: ***“De conformidad con el artículo 17 y anexo 2 de la Resolución No. 1124 de 2016, el interesado contará con un término de 18 meses, contados a partir la ejecutoria de la presente resolución para presentar ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, los estudios correspondientes. Lo anterior so pena de la suspensión del Registro Sanitario”.***

No se evidencia estudios de bioequivalencia aprobados por parte de esta Sala para el producto levotiroxina 50 mcg tableta con expediente 19974622, con la fórmula cuali-cuantitativa propuesta en el actual trámite (Rad. 20231034657).

En caso de presentar bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto levotiroxina 50 mcg tableta, se aclara que ésta se debe realizar frente a un biolote aprobado (producto con bioequivalencia aprobada *in vivo*) cumpliendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 para proporcionalidad por dosis.

El producto farmacéutico levotiroxina 50 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico como lo establece el numeral 10.1.10 de la Resolución 1124 de 2016: ***“productos farmacéutico-terminados (PFT) orales que contienen un principio activo que posee un índice terapéutico estrecho, no son elegibles para un bioexención basada en el enfoque de sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS).”***

- Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad y lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022.
- Se recomienda al interesado que los soportes allegados para el estudio, por ejemplo, los cromatogramas del soporte analítico del estudio y las validaciones sean copias del original obtenido del equipo. Tenga en cuenta que los cromatogramas deben contener información que permita la trazabilidad tal como nombre de la muestra, área, fecha de análisis, analista, volumen de inyección etc. (Numeral 7.5 y 7.8 Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DEPAKENE® JARABE

Expediente : 40284
Radicado : 20211109744
Fecha : 04/06/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Composición:

- Cada 100 ml de jarabe contiene 5g de ácido valproico

Forma farmacéutica:

- Jarabe

Indicaciones:

Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones:

Ácido valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa y del ADN mitocondrial (polg; por ejemplo, síndrome de alpers- huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones: tratamiento de la epilepsia.

Durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.

En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo.

Ácido valproico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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

- Información para prescribir e inserto versión CCDS000637 Versión 17

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dosificación
- Información para prescribir e inserto versión CCDS000637 Versión 17

DOSIFICACIÓN

Las cápsulas deben ingerirse sin masticarlas para evitar la irritación local de la boca y la garganta.

El ácido valproico está indicado como monoterapia y terapia adyuvante para las crisis epilépticas parciales complejas en adultos y pacientes pediátricos menores de diez años, y para crisis epilépticas de ausencia simples y complejas. A medida que la dosis de ácido valproico se titula de forma ascendente, las concentraciones de fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína pueden afectarse.

Crisis Epilépticas Parciales Complejas (CEPC):

Para adultos y niños de diez o más años.

Monoterapia (Terapia Inicial):

El ácido valproico no se ha estudiado sistemáticamente como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día.

La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales mínimas de valproato mayores de 110 mcg/mL en mujeres y 135 mcg/mL en hombres. El beneficio de mejor control de las crisis epilépticas con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a Monoterapia:

Los pacientes deben iniciar la terapia entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta obtener la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día. La dosis de medicamentos antiepilépticos (MAE)

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitantes normalmente puede reducirse aproximadamente 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede iniciar al comienzo de la terapia con ácido valproico o aplazarse una a dos semanas si existe inquietud de que las crisis epilépticas probablemente se presenten si se realiza la reducción. La velocidad y duración de la suspensión del MAE concomitante puede ser altamente variable, y los pacientes deben controlarse estrictamente durante este periodo para determinar si existe aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas.

Terapia Adyuvante:

El ácido valproico puede agregarse al régimen del paciente a una dosis entre 10 y 15 mg/kg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 5 a 10 mg/kg/semana hasta lograr la respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se obtiene a dosis diarias menores de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado la respuesta clínica satisfactoria, deberán medirse los niveles plasmáticos para determinar si están en el rango terapéutico usualmente aceptado (50 a 100 mcg/mL). No puede darse ninguna recomendación relacionada con la seguridad de valproato para la utilización a dosis mayores de 60 mg/kg/día.

Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en dosis separadas.

En un estudio de terapia adyuvante para crisis parciales complejas en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además de divalproex sódico, no fue necesario ningún ajuste de la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, como valproato puede interactuar con estos u otros MAE administrados concurrentemente y con otros medicamentos, se recomienda determinar la concentración plasmática de forma periódica de los MAE concomitantes durante el inicio de la terapia.

Crisis Epilépticas de Ausencia Simples y Complejas:

La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, con aumento a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis epilépticas se controlen o los efectos secundarios no permitan aumentos adicionales. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total supera los 250 mg, deberá administrarse en dosis separadas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, las concentraciones séricas terapéuticas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis epilépticas de ausencia variarán entre 50 y 100 mcg/mL. Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones séricas más bajas o más altas.

A medida que la dosis de ácido valproico se titula de forma ascendente, pueden afectarse las concentraciones sanguíneas de fenobarbital y/o fenitoína.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los medicamentos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que el medicamento se administró para prevenir crisis epilépticas mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar estados epilépticos con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

La Tabla 2 es una guía para la dosis diaria inicial de ácido valproico (15 mg/kg/día):

Tabla 2 Guía para la Dosis Diaria Inicial					
Peso		Dosis Diaria Total (mg)	Número de Cápsulas de 250 mg o Cucharaditas de Jarabe		
(kg)	(lb)		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 - 24,9	22 - 54,9	250	0	0	1
25 - 39,9	55 - 87,9	500	1	0	1
40 - 59,9	88 - 131,9	750	1	1	1
60 - 74,9	132 - 164,9	1000	1	1	2
75 - 89,9	165 - 197,9	1250	2	1	2

Recomendaciones generales de dosificación:

Pacientes Geriátricos:

Debido a la disminución en la depuración del valproato no unido y posiblemente a una mayor sensibilidad a la somnolencia en los adultos mayores, la dosis inicial debe reducirse en estos pacientes. La dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia. La dosis terapéutica final debe lograrse con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica.

Eventos Adversos Relacionados con la Dosis:

La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales de valproato mayor o igual 110 mcg/mL (mujeres) o mayor o igual 135 mcg/mL (hombres). El beneficio de mejor efecto terapéutico con dosis mayores debe evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de las reacciones adversas.

Ácido valproico cápsulas, jarabe y tabletas son antiepilépticos para administración oral.

Irritación GI:

Los pacientes que experimentan irritación GI pueden beneficiarse de la administración del medicamento con alimento o aumentando la dosis lentamente

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



desde un nivel inicial bajo.

3.1.9.2 ALPROSTAPINT ®500 MCG

Expediente : 19910741
Radicado : 20221282646
Fecha : 30/12/2022
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada ampolla de 1ml contiene 500 mcg de alprostadil

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva. coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva.

Contraindicaciones:

Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso, mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva, también son contraindicaciones:

- hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.
- recién nacidos cianóticos con circulación fetal persistente
- neonatos con retorno venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma, neonatos con poliesplenia o asplenia en quienes la atresia pulmonar se combina con un retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruido.

En tales pacientes, alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

- síndrome de dificultad respiratoria.
- condiciones de hipotensión grave.
- conducto arterioso de botalli abierto.

Coadyuvante en la insuficiencia cardíaca crónica severa congestiva, también son contraindicaciones:

- hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.
- pacientes con arritmias cardíacas y cardiopatías coronarias mal tratadas.
- paro cardíaco o apoplejía dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar o signos iniciales de edema pulmonar (por ejemplo, infiltrados pulmonares), trastornos ventilatorios obstructivos crónicos graves.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o actividad de la g-GT altas) o daño hepático grave conocido.
- complicaciones hemorrágicas previsibles (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).
- lactancia (ver sección embarazo y lactancia).

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20221282646

Nueva dosificación

Mantenimiento del conducto arterioso:

Inicio de la infusión a 0,05 – 0,1 microgramos de alprostadil/kg de peso corporal/min.

Una vez observados los efectos, es decir, para la insuficiencia pulmonar, el aumento del suministro de oxígeno y para el deterioro del flujo sanguíneo sistémico, el aumento de la presión arterial sistémica y del pH sanguíneo, debe reducirse la velocidad de perfusión a la dosis efectiva mínima. Esto se puede lograr reduciendo la dosis a 0,01 - 0,025 microgramos/kg/min.

Se recomienda la administración temprana, con el fin de evitar el cierre del conducto arterioso, ya que la reapertura -si se realiza- solo se puede lograr con una dosis mayor (> 0.1 microgramos/kg/min).

La dosis se puede aumentar hasta máximo 0,4 microgramos/kg/min en los casos en que el efecto terapéutico sea insuficiente después de la administración de 0.05 a 0,1 microgramos/kg/min. Sin embargo, solo en casos raros velocidades de perfusión más altas producen efectos más pronunciados, aunque a menudo generan efectos adversos graves.

En general, se puede esperar la apertura del conducto arterioso en niños cianóticos dentro de los 30 minutos hasta las 3 horas posteriores al tratamiento inicial con PGE1, observándose a la vez un aumento en la presión parcial de oxígeno de 20 - 30mmHg en promedio.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en un estudio clínico reciente, se recomienda una dosis inicial más baja y una dosis de mantenimiento de 2,5 nanogramos/kg/min. Debido a que la dosis es tan baja, en caso de efectos adversos no es posible realizar reducciones adicionales de la dosis; por tanto, si se producen efectos adversos, deberán interrumpirse las infusiones. Si los efectos adversos no disminuyen dentro de las 24 horas (especialmente en caso de hipotensión), se puede asumir que estos efectos adversos no están relacionados con el medicamento; entonces, se debe considerar la progresión de la enfermedad. En estos casos, después de la evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se debe continuar en tratamiento.

En principio, es posible realizar ajustes de dosis si los pacientes no responden a esta dosis inicial baja. En los estudios clínicos, se determinó que la dosis máxima tolerada es 5 a 40 nanogramos/kg/min. Una indicación clave es la reducción insuficiente de la hipertensión pulmonar; el aumento significativo del riesgo de efectos adversos debe evaluarse contra el posible beneficio terapéutico. Cuando se incrementa la dosis, se debe determinar la dosis efectiva y tolerable para cada paciente utilizando un catéter cardiaco derecho durante 24 a 72 horas. Antes de iniciar el tratamiento y de cada aumento de dosis, se debe realizar una medición hemodinámica completa (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión pulmonar, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) con un catéter cardiaco derecho mediante termodilución y la determinación de valores de laboratorio, principalmente creatinina. El aumento de al menos 20% en el índice cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

Niños y adolescentes:

Debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia no se recomienda el uso de Alprostadint® 500 mcg en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

Ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes, Alprostadint® 500 mcg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Alprostadint® 500 mcg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia pulmonar:

En pacientes con insuficiencia pulmonar, Alprostadint® 500 mcg debe utilizarse con precaución, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Adultos mayores:

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alprostadil® 500 mcg debe utilizarse con precaución en adultos mayores, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Para estos pacientes con enfermedad crítica, se debe establecer una dosis tolerable efectiva para cada caso mediante cateterismo cardíaco derecho durante 24 a 72 horas. La determinación de la dosis para cada caso debe realizarse mediante titulación ascendente gradual estandarizada (2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 ng/kg/min) y, antes de cada aumento de dosis, con el catéter cardíaco derecho colocado, se deben medir los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) mediante termodilución. Los aumentos de dosis deben realizarse a intervalos de 15 minutos. El aumento en 20% o más del gasto cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

La experiencia demuestra que la dosis individual máxima es 5 a 40 ng/kg/min. En caso de que ocurran eventos adversos (ver eventos adversos) se debe reducir 50% o más la dosis individual máxima, lo que resulta en dosis individuales iniciales de 2,5 a 20 ng/kg/min, en promedio. La experiencia demuestra que en la mayoría de los casos de recurrencia de eventos adversos (ver eventos adversos) o si se produce edema local durante el tratamiento crónico con PGE1 (efecto de vasodilatación), con una mejoría simultánea de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca, puede reducirse gradualmente la dosis de mantenimiento a 1-5ng/kg/min

Nuevas contraindicaciones

No utilice Alprostadil® 500 mcg:

- Si es alérgico a alprostadil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Recién nacidos cianóticos con circulación fetal persistente
- Neonatos con retorno venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma, neonatos con poliesplenía o asplenía en quienes la atresia pulmonar se combina con un retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruido. En tales pacientes, alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar.
- En el síndrome de dificultad respiratoria
- En el caso de una presión arterial muy reducida
- Si el conducto arterioso permanece abierto espontáneamente.
- Pacientes con arritmias cardíacas y cardiopatías coronarias mal tratadas.
- Paro cardíaco o apoplejía dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar o signos iniciales de edema pulmonar (por ejemplo, infiltrados pulmonares), trastornos ventilatorios obstructivos crónicos graves.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o actividad de la g-GT altas) o daño hepático grave conocido.
- Complicaciones hemorrágicas previsibles (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).
- Lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Alprostapint® 500 mcg debe administrarse en recién nacidos para mantener abierto el conducto arterioso, solo por especialistas, en clínicas pediátricas con la posibilidad de diagnosticar enfermedades cardiovasculares y proveer cuidados intensivos pediátricos.

En recién nacidos con defectos cardiacos congénitos, se deben monitorear periódicamente los siguientes parámetros:

- Gasometría arterial (PO₂, PCO₂)
- pH de sangre arterial
- Presión arterial
- Electrocardiograma.
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Estado respiratorio (monitoreo continuo al inicio)

En recién nacidos con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores, se deben monitorear los siguientes valores:

- Presión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior)
- Palpación (del pulso de la arteria femoral)
- Medición de la excreción renal

En los recién nacidos con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los niveles de oxígeno en sangre medidos inicialmente (valores basales de pO₂). Se encontró una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con niveles de pO₂ bajos (<40 mmHg). En pacientes con niveles de pO₂ altos (>40 mmHg) solo se observó una respuesta baja al tratamiento. En los recién nacidos con circulación pulmonar reducida, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de los niveles de oxígeno en la sangre. En los recién nacidos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo. Según los estudios clínicos, el éxito del tratamiento disminuye con la edad del recién nacido.

La mayoría de las veces, la apnea ocurre en recién nacidos con cardiopatía cianótica con un peso al nacer menor a 2 kg durante las primeras horas de infusión. Se estima que 10 a 12% de los niños con defectos cardíacos congénitos se ven afectados. La posibilidad de intubación inmediata y ventilación a largo plazo debe tenerse presente. Esto también se

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aplica durante cualquier transporte del paciente. Si el paciente no tolera la reducción de la dosis antes del transporte, se debe considerar la intubación antes de que este se realice.

Del mismo modo, existe tal riesgo con una duración de la infusión de más de 48 horas (efectos adversos a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central) y con un pH de 7,1 o menos (efectos adversos del sistema nervioso central).

La administración de alprostadil a los recién nacidos puede producir obstrucción de la salida gástrica como resultado del engrosamiento de la mucosa gástrica distal. Esto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulada administrada. En recién nacidos que reciben el medicamento durante más de 5 días, se debe monitorizar estrictamente la aparición de engrosamiento en la mucosa gástrica distal u obstrucción de la salida gástrica. La aparición de esta reacción adversa se describe en el 7% de los pacientes.

Los estudios clínicos demostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50 a 60% de los pacientes desarrollaron engrosamiento cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización del revestimiento óseo y aumento de la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles después de la interrupción del producto. La mayoría de los cambios se revirtieron dentro de las 6 a 12 semanas, en algunos casos los cambios parecían persistir durante 38 semanas. La incidencia y severidad de la formación ósea se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado ninguna asociación con la dosis.

En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida. Además, se observó diarrea resistente a la terapia después de largos períodos de tratamiento.

En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, se debe evitar a toda costa el uso de PGE1. En todos los casos, el síndrome de dificultad respiratoria y la cardiopatía cianótica (restricción del flujo sanguíneo pulmonar) se deben determinar mediante diagnóstico diferencial. Si no es posible una aclaración diagnóstica completa a corto plazo, el diagnóstico debe realizarse clínicamente sobre la base de la cianosis ($pO_2 < 40$ Torr) y mediante una imagen de rayos X para detectar la reducción del flujo sanguíneo pulmonar. Los recién nacidos con tendencia al sangrado deben ser monitoreados cuidadosamente.

Durante el tratamiento debe monitorizarse la presión arterial mediante cateterismo de la arteria umbilical, auscultación o con transductor Doppler. PGE1 se debe utilizar con especial precaución, ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente. En caso de una disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmediatamente. Debido al aumento de la incidencia de infecciones durante el tratamiento con alprostadil, se recomienda el uso de antibióticos profilácticos.

La mayoría de los efectos adversos son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor de la piel, la fiebre, la hiperexcitabilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y/o la disminución de la presión arterial indican un efecto excesivo de las prostaglandinas, así como la necesidad de reducir la dosis.

Los datos clínicos y la experiencia respaldan el uso de alprostadil solo como terapia concomitante en emergencias para candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca crónica grave, que son refractarios al tratamiento estándar (digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). La administración de PGE1 a estos pacientes mejora la hemodinámica, reduce NT-pro- BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y aumenta la probabilidad de supervivencia del trasplante de corazón en condiciones estables.

La administración de Alprostapint® 500 mcg en candidatos a trasplante de corazón debe realizarse en un centro médico con experiencia en el cual se cuente con la posibilidad de realizar monitorización hemodinámica invasiva por un periodo de tiempo mayor de 48 - 72 horas y la posibilidad de entrenamiento individual del paciente sobre el tratamiento ambulatorio crónico con infusión.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:

Para garantizar un efecto hemodinámico óptimo en el circuito general bajo PGE1, se debe garantizar un balance positivo de líquidos bajo monitoreo hemodinámico invasivo. 12 horas después de la aplicación continua de la dosis óptima de mantenimiento individual, se llevará a cabo una reevaluación hemodinámica. La mejora hemodinámica suficiente por PGE1 en este momento es un mantenimiento del aumento agudo en el índice cardíaco de al menos el 20% en comparación con el valor basal antes de la aplicación de PGE1, así como, si es necesario, una reducción de la resistencia vascular pulmonar a al menos 4 unidades Wood.

Cálculo de unidades Wood:

$$\frac{\text{Presión media de la arteria pulmonar pulmonar} - \text{presión de cierre capilar}}{\text{Gasto cardíaco}}$$

Si se produce tolerancia individual simultánea a Alprostapint® 500 mcg se justifica el tratamiento de infusión a largo plazo. Para dicho fin, se debe insertar un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática. El tratamiento ambulatorio de infusión a largo plazo con Alprostapint® 500 mcg debe realizarse en un centro especializado en insuficiencia cardíaca, supervisarse semanalmente durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración a largo plazo de Alprostadil® 500 mcg exige un alto nivel de disposición por parte del paciente, por ejemplo, para la preparación aséptica de las soluciones de infusión, conocimiento sobre la autoadministración de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es necesario que el médico proporcione al paciente instrucciones y prácticas adecuadas. En especial deberá practicarse la preparación de la solución de infusión asepticamente.

Además, se debe informar al paciente que es necesario administrar la infusión de Alprostadil® 500 mcg de manera constante y continua, ya que incluso interrupciones cortas de la infusión continua conducirán a la rápida aparición de síntomas. Los pacientes deben ser conscientes de que Alprostadil® 500 mcg generalmente se debe administrar durante períodos prolongados, sin interrupciones. El cumplimiento farmacológico y la buena disposición por parte de los pacientes para ejercer un nivel mínimo de autorresponsabilidad con el tratamiento deben considerarse un requisito para la administración de Alprostadil® 500 mcg.

Alprostadil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no proporcionan datos suficientes acerca de recomendaciones claras sobre la dosis en estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de PGE1 con respecto a la mejoría de la función renal, la reducción excesiva de la poscarga puede producir disminución de la diuresis.

Reacciones Adversas

¿Qué efectos adversos son posibles al usar Alprostadil® 500 mcg?

Al igual que todos los medicamentos, Alprostadil® 500 mcg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Se han observado los siguientes efectos adversos en niños con defectos cardíacos graves congénitos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/10$):

Aumento de la fosfatasa alcalina en el tratamiento a largo plazo (enzima que se encuentra en el sistema esquelético, el hígado y los conductos biliares), fiebre, paro respiratorio (dosis-dependiente), trastornos de mineralización de los huesos (huesos cráneo y huesos faciales) en el tratamiento a largo plazo

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Coagulación intravascular diseminada, convulsiones, espasmos musculares, dolor de presión arterial baja, actividad cardíaca lenta o acelerada, paro cardíaco, diarrea, hinchazón de la piel, infección de la sangre (sepsis), enrojecimiento de la piel con sensación de calor, niveles bajos de potasio en la sangre.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Anemia, disminución de las plaquetas, sangrado, aumento de la proteína C reactiva, aumento del dióxido de carbono en la sangre, aumento o disminución de los niveles de potasio en la sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre, disminución de los niveles de azúcar en la sangre, niveles elevados de azúcar en la sangre con aumento de los cuerpos cetónicos (cuando se administra a recién nacido de mujeres diabéticas), hiperextensión del cuello, hiperexcitabilidad, nerviosismo, letargo, mareo, hormigueo en manos y pies, choque, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, dolor en el pecho, palpitaciones, fragilidad de los vasos, respiración lenta o acelerada, respiración sibilante, dificultad para respirar, incluida la depresión respiratoria, enfermedad inflamatoria del esófago provocada por reflujo de ácido gástrico, acidez estomacal, peritonitis, enterocolitis necrosante, Obstrucción de la salida del estómago, Engrosamiento de las paredes del estómago, aumento de la bilirrubina y las transaminasas, molestias articulares, insuficiencia renal, producción de orina muy reducida o falta de ella, excreción de sangre en la orina, Infecciones, hipotermia, erupción cutánea, edema, dolor y calor localizado en el sitio de la administración, dolor, enrojecimiento e inflamación de los vasos sanguíneos.

Estos efectos adversos son en gran medida reversibles y pueden reducirse mediante la reducción de la dosis.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Cambios en el número de glóbulos blancos, aumento de plaquetas, estados de confusión, reacciones alérgicas, coágulos sanguíneos en la punta del catéter y sangrado local.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas) ($< 1/10.000$): Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad) pueden ir acompañadas de una caída de la presión arterial, mareos y náuseas. Desconocidas (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles): Daño al conducto arterioso, arteria pulmonar o aorta (debilitamiento de la pared con acumulación de líquido, agrietamiento y flacidez de los vasos sanguíneos) durante el tratamiento a largo plazo.

Se ha observado debilitamiento de las paredes del conducto arterioso y de las arterias pulmonares, así como crecimiento anormal de los huesos y en ciertos casos crecimiento anormal de células gástricas que puede dificultar el vaciamiento del estómago. Puede aparecer una interrupción de la respiración (apnea), que puede ser más frecuente en los bebés que pesan menos de 2 Kg al nacer y sobre todo al principio del tratamiento.

Uso prolongado:

Puede ocurrir proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis) durante el tratamiento a largo plazo en los casos donde existen trastornos de mineralización ósea; este efecto fue reversible después de la suspensión del tratamiento. Se observaron daños en el conducto.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las arterias pulmonares o la aorta (debilitamiento de la pared arterial, edema, fisuras o incluso aneurismas).

Los pacientes se deben supervisar de manera estricta en busca de hiperplasia de la mucosa del antro y/u obstrucción de la salida gástrica, eventos que se produjeron muy raramente (ver advertencias y precauciones especiales de utilización).

- Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/10$): rubefacción, inquietud, malestar general, dolor (articulaciones, músculos, cefalea), vómito, fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): eritema, hipotensión, dolor de estómago, taquicardia, diarrea, escalofríos, infecciones del catéter venoso central, aumento de la creatinina sérica.

Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con arteriopatía periférica oclusiva después de la administración IV de dosis bajas de PGE1: sofocos, sudoración, síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia), reacciones cutáneas, síntomas alérgicos, prurito, parestesis, dolor en las articulaciones, vértigo y fatiga, desorientación, taquiarritmia, palpitaciones, dolor en el pecho.

En casos muy raros se observaron edema pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca. Después del tratamiento a largo plazo (≥ 2 a 4 semanas), se observaron casos raros de hiperostosis de huesos largos que usualmente fueron reversibles. También se observaron desviaciones de los parámetros de laboratorio (elevación de la proteína C-reactiva (PCR), elevación de la actividad de transaminasas, elevación del recuento de plaquetas y recuento anormal de leucocitos), los cuales regresaron a niveles normales después de suspender el tratamiento de infusión.

Nuevas interacciones

Uso de Alprostadint® 500 mcg con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso si no son medicamentos obtenidos con receta médica.

Alprostadint® 500 mcg puede aumentar la acción de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos antihipertensivos.
- Medicamentos para la prevención de aparición de coágulos sanguíneos arteriales o para la disolución de coágulos sanguíneos.
- Medicamentos vasodilatadores (el uso concomitante con Alprostadint® 500 mcg debe realizarse solo bajo monitorización cardiovascular intensiva).

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El efecto vasodilatador de Alprostadil® 500 mcg puede ser atenuado por agentes vasoconstrictores (metaraminol, adrenalina, fenilefrina).

No se han reportado interacciones entre Alprostadil® 500 mcg y la terapia estándar para el tratamiento de defectos cardíacos congénitos en recién nacidos.

La terapia estándar incluye antibióticos como penicilina o gentamicina, vasopresores como dopamina o isoproterenol, glucósidos cardíacos y diuréticos como furosemida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, con la siguiente información:

Nueva dosificación

Mantenimiento del conducto arterioso:

Inicio de la infusión a 0,05 – 0,1 microgramos de alprostadil/kg de peso corporal/min.

Una vez observados los efectos, es decir, para la insuficiencia pulmonar, el aumento del suministro de oxígeno y para el deterioro del flujo sanguíneo sistémico, el aumento de la presión arterial sistémica y del pH sanguíneo, debe reducirse la velocidad de perfusión a la dosis efectiva mínima. Esto se puede lograr reduciendo la dosis a 0,01 - 0,025 microgramos/kg/min.

Se recomienda la administración temprana, con el fin de evitar el cierre del conducto arterioso, ya que la reapertura -si se realiza- solo se puede lograr con una dosis mayor (> 0.1 microgramos/kg/min).

La dosis se puede aumentar hasta máximo 0,4 microgramos/kg/min en los casos en que el efecto terapéutico sea insuficiente después de la administración de 0.05 a 0,1 microgramos/kg/min. Sin embargo, solo en casos raros velocidades de perfusión más altas producen efectos más pronunciados, aunque a menudo generan efectos adversos graves.

En general, se puede esperar la apertura del conducto arterioso en niños cianóticos dentro de los 30 minutos hasta las 3 horas posteriores al tratamiento inicial con PGE1, observándose a la vez un aumento en la presión parcial de oxígeno de 20 - 30mmHg en promedio.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:

Con base en un estudio clínico reciente, se recomienda una dosis inicial más baja y una dosis de mantenimiento de 2,5 nanogramos/kg/min. Debido a que la dosis es tan

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



baja, en caso de efectos adversos no es posible realizar reducciones adicionales de la dosis; por tanto, si se producen efectos adversos, deberán interrumpirse las infusiones. Si los efectos adversos no disminuyen dentro de las 24 horas (especialmente en caso de hipotensión), se puede asumir que estos efectos adversos no están relacionados con el medicamento; entonces, se debe considerar la progresión de la enfermedad. En estos casos, después de la evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se debe continuar en tratamiento.

En principio, es posible realizar ajustes de dosis si los pacientes no responden a esta dosis inicial baja. En los estudios clínicos, se determinó que la dosis máxima tolerada es 5 a 40 nanogramos/kg/min. Una indicación clave es la reducción insuficiente de la hipertensión pulmonar; el aumento significativo del riesgo de efectos adversos debe evaluarse contra el posible beneficio terapéutico. Cuando se incrementa la dosis, se debe determinar la dosis efectiva y tolerable para cada paciente utilizando un catéter cardiaco derecho durante 24 a 72 horas. Antes de iniciar el tratamiento y de cada aumento de dosis, se debe realizar una medición hemodinámica completa (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión pulmonar, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) con un catéter cardiaco derecho mediante termodilución y la determinación de valores de laboratorio, principalmente creatinina. El aumento de al menos 20% en el índice cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

Niños y adolescentes:

Debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia no se recomienda el uso de Alprostadil® 500 mcg en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

Ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes, Alprostadil® 500 mcg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Alprostadil® 500 mcg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia pulmonar:

En pacientes con insuficiencia pulmonar, Alprostadil® 500 mcg debe utilizarse con precaución, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Adultos mayores:

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alprostadil® 500 mcg debe utilizarse con precaución en adultos mayores, ya que no existen datos clínicos suficientes para una recomendación definitiva de dosis en este grupo de pacientes.

Para estos pacientes con enfermedad crítica, se debe establecer una dosis tolerable efectiva para cada caso mediante cateterismo cardiaco derecho durante 24 a 72 horas. La determinación de la dosis para cada caso debe realizarse mediante titulación ascendente gradual estandarizada (2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 ng/kg/min) y, antes de cada aumento de dosis, con el catéter cardiaco derecho colocado, se deben medir los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial periférica, presión venosa central, presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco) mediante termodilución. Los aumentos de dosis deben realizarse a intervalos de 15 minutos. El aumento en 20% o más del gasto cardíaco se considera un parámetro hemodinámico de éxito.

La experiencia demuestra que la dosis individual máxima es 5 a 40 ng/kg/min. En caso de que ocurran eventos adversos (ver eventos adversos) se debe reducir 50% o más la dosis individual máxima, lo que resulta en dosis individuales iniciales de 2,5 a 20 ng/kg/min, en promedio. La experiencia demuestra que en la mayoría de los casos de recurrencia de eventos adversos (ver eventos adversos) o si se produce edema local durante el tratamiento crónico con PGE1 (efecto de vasodilatación), con una mejoría simultánea de los síntomas clínico de insuficiencia cardíaca, puede reducirse gradualmente la dosis de mantenimiento a 1-5ng/kg/min

Nuevas contraindicaciones

No utilice Alprostadil® 500 mcg:

- **Si es alérgico a alprostadil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.**
- **Recién nacidos cianóticos con circulación fetal persistente**
- **Neonatos con retorno venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma, neonatos con poliesplenia o asplenia en quienes la atresia pulmonar se combina con un retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruido. En tales pacientes, alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar.**
- **En el síndrome de dificultad respiratoria**
- **En el caso de una presión arterial muy reducida**
- **Si el conducto arterioso permanece abierto espontáneamente.**
- **Pacientes con arritmias cardíacas y cardiopatías coronarias mal tratadas.**
- **Paro cardíaco o apoplejía dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.**

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar o signos iniciales de edema pulmonar (por ejemplo, infiltrados pulmonares), trastornos ventilatorios obstructivos crónicos graves.
- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o actividad de la g-GT altas) o daño hepático grave conocido.
- Complicaciones hemorrágicas previsibles (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).
- Lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Alprostapint® 500 mcg debe administrarse en recién nacidos para mantener abierto el conducto arterioso, solo por especialistas, en clínicas pediátricas con la posibilidad de diagnosticar enfermedades cardiovasculares y proveer cuidados intensivos pediátricos.

En recién nacidos con defectos cardiacos congénitos, se deben monitorear periódicamente los siguientes parámetros:

- Gasometría arterial (PO₂, PCO₂)
- pH de sangre arterial
- Presión arterial
- Electrocardiograma.
- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Estado respiratorio (monitoreo continuo al inicio)

En recién nacidos con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores, se deben monitorear los siguientes valores:

- Presión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior)
- Palpación (del pulso de la arteria femoral)
- Medición de la excreción renal

En los recién nacidos con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los niveles de oxígeno en sangre medidos inicialmente (valores basales de pO₂). Se encontró una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con niveles de pO₂ bajos (<40 mmHg). En pacientes con niveles de pO₂ altos (>40 mmHg) solo se observó una respuesta baja al tratamiento. En los recién nacidos con circulación pulmonar reducida, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de los niveles de oxígeno en la sangre. En los recién nacidos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo. Según los estudios clínicos, el éxito del tratamiento disminuye con la edad del recién nacido.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de las veces, la apnea ocurre en recién nacidos con cardiopatía cianótica con un peso al nacer menor a 2 kg durante las primeras horas de infusión. Se estima que 10 a 12% de los niños con defectos cardíacos congénitos se ven afectados. La posibilidad de intubación inmediata y ventilación a largo plazo debe tenerse presente. Esto también se aplica durante cualquier transporte del paciente. Si el paciente no tolera la reducción de la dosis antes del transporte, se debe considerar la intubación antes de que este se realice.

Del mismo modo, existe tal riesgo con una duración de la infusión de más de 48 horas (efectos adversos a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central) y con un pH de 7,1 o menos (efectos adversos del sistema nervioso central).

La administración de alprostadil a los recién nacidos puede producir obstrucción de la salida gástrica como resultado del engrosamiento de la mucosa gástrica distal. Esto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulada administrada. En recién nacidos que reciben el medicamento durante más de 5 días, se debe monitorizar estrictamente la aparición de engrosamiento en la mucosa gástrica distal u obstrucción de la salida gástrica. La aparición de esta reacción adversa se describe en el 7% de los pacientes.

Los estudios clínicos demostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50 a 60% de los pacientes desarrollaron engrosamiento cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización del revestimiento óseo y aumento de la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles después de la interrupción del producto. La mayoría de los cambios se revirtieron dentro de las 6 a 12 semanas, en algunos casos los cambios parecían persistir durante 38 semanas. La incidencia y severidad de la formación ósea se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado ninguna asociación con la dosis.

En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida. Además, se observó diarrea resistente a la terapia después de largos períodos de tratamiento.

En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, se debe evitar a toda costa el uso de PGE1. En todos los casos, el síndrome de dificultad respiratoria y la cardiopatía cianótica (restricción del flujo sanguíneo pulmonar) se deben determinar mediante diagnóstico diferencial. Si no es posible una aclaración diagnóstica completa a corto plazo, el diagnóstico debe realizarse clínicamente sobre la base de la cianosis ($pO_2 < 40$ Torr) y mediante una imagen de rayos X para detectar la reducción del flujo sanguíneo pulmonar. Los recién nacidos con tendencia al sangrado deben ser monitoreados cuidadosamente.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento debe monitorizarse la presión arterial mediante cateterismo de la arteria umbilical, auscultación o con transductor Doppler. PGE1 se debe utilizar con especial precaución, ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente. En caso de una disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente. Debido al aumento de la incidencia de infecciones durante el tratamiento con alprostadil, se recomienda el uso de antibióticos profilácticos.

La mayoría de los efectos adversos son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor de la piel, la fiebre, la hiperexcitabilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y/o la disminución de la presión arterial indican un efecto excesivo de las prostaglandinas, así como la necesidad de reducir la dosis.

Los datos clínicos y la experiencia respaldan el uso de alprostadil solo como terapia concomitante en emergencias para candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca crónica grave, que son refractarios al tratamiento estándar (digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). La administración de PGE1 a estos pacientes mejora la hemodinámica, reduce NT-pro-BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y aumenta la probabilidad de supervivencia del trasplante de corazón en condiciones estables.

La administración de Alprostapint® 500 mcg en candidatos a trasplante de corazón debe realizarse en un centro médico con experiencia en el cual se cuente con la posibilidad de realizar monitorización hemodinámica invasiva por un periodo de tiempo mayor de 48 - 72 horas y la posibilidad de entrenamiento individual del paciente sobre el tratamiento ambulatorio crónico con infusión.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:

Para garantizar un efecto hemodinámico óptimo en el circuito general bajo PGE1, se debe garantizar un balance positivo de líquidos bajo monitoreo hemodinámico invasivo. 12 horas después de la aplicación continua de la dosis óptima de mantenimiento individual, se llevará a cabo una reevaluación hemodinámica. La mejora hemodinámica suficiente por PGE1 en este momento es un mantenimiento del aumento agudo en el índice cardíaco de al menos el 20% en comparación con el valor basal antes de la aplicación de PGE1, así como, si es necesario, una reducción de la resistencia vascular pulmonar a al menos 4 unidades Wood.

Cálculo de unidades Wood:

$$\frac{\text{Presión media de la arteria pulmonar pulmonar} - \text{presión de cierre capilar}}{\text{Gasto cardíaco}}$$

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se produce tolerancia individual simultánea a Alprostapint® 500 mcg se justifica el tratamiento de infusión a largo plazo. Para dicho fin, se debe insertar un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática. El tratamiento ambulatorio de infusión a largo plazo con Alprostapint® 500 mcg debe realizarse en un centro especializado en insuficiencia cardíaca, supervisarse semanalmente durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

La administración a largo plazo de Alprostapint® 500 mcg exige un alto nivel de disposición por parte del paciente, por ejemplo, para la preparación aséptica de las soluciones de infusión, conocimiento sobre la autoadministración de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es necesario que el médico proporcione al paciente instrucciones y prácticas adecuadas. En especial deberá practicarse la preparación de la solución de infusión asépticamente.

Además, se debe informar al paciente que es necesario administrar la infusión de Alprostapint® 500 mcg de manera constante y continua, ya que incluso interrupciones cortas de la infusión continua conducirán a la rápida aparición de síntomas. Los pacientes deben ser conscientes de que Alprostapint® 500 mcg generalmente se debe administrar durante períodos prolongados, sin interrupciones. El cumplimiento farmacológico y la buena disposición por parte de los pacientes para ejercer un nivel mínimo de autorresponsabilidad con el tratamiento deben considerarse un requisito para la administración de Alprostapint® 500 mcg.

Alprostadil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no proporcionan datos suficientes acerca de recomendaciones claras sobre la dosis en estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de PGE1 con respecto a la mejoría de la función renal, la reducción excesiva de la poscarga puede producir disminución de la diuresis.

Reacciones Adversas

¿Qué efectos adversos son posibles al usar Alprostapint® 500 mcg?

Al igual que todos los medicamentos, Alprostapint® 500 mcg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

• Se han observado los siguientes efectos adversos en niños con defectos cardíacos graves congénitos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) (≥ 1/10):

Aumento de la fosfatasa alcalina en el tratamiento a largo plazo (enzima que se encuentra en el sistema esquelético, el hígado y los conductos biliares), fiebre, paro respiratorio (dosis-dependiente), trastornos de mineralización de los huesos (huesos craneo y huesos faciales) en el tratamiento a largo plazo

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):
Coagulación intravascular diseminada, convulsiones, espasmos musculares, dolor de presión arterial baja, actividad cardíaca lenta o acelerada, paro cardíaco, diarrea, hinchazón de la piel, infección de la sangre (sepsis), enrojecimiento de la piel con sensación de calor, niveles bajos de potasio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):
Anemia, disminución de las plaquetas, sangrado, aumento de la proteína C reactiva, aumento del dióxido de carbono en la sangre, aumento o disminución de los niveles de potasio en la sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre, disminución de los niveles de azúcar en la sangre, niveles elevados de azúcar en la sangre con aumento de los cuerpos cetónicos (cuando se administra a recién nacido de mujeres diabéticas), hiperextensión del cuello, hiperexcitabilidad, nerviosismo, letargo, mareo, hormigueo en manos y pies, choque, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, dolor en el pecho, palpitaciones, fragilidad de los vasos, respiración lenta o acelerada, respiración sibilante, dificultad para respirar, incluida la depresión respiratoria, enfermedad inflamatoria del esófago provocada por reflujo de ácido gástrico, acidez estomacal, peritonitis, enterocolitis necrosante, Obstrucción de la salida del estómago, Engrosamiento de las paredes del estómago, aumento de la bilirrubina y las transaminasas, molestias articulares, insuficiencia renal, producción de orina muy reducida o falta de ella, excreción de sangre en la orina, Infecciones, hipotermia, erupción cutánea, edema, dolor y calor localizado en el sitio de la administración, dolor, enrojecimiento e inflamación de los vasos sanguíneos.

Estos efectos adversos son en gran medida reversibles y pueden reducirse mediante la reducción de la dosis.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):
Cambios en el número de glóbulos blancos, aumento de plaquetas, estados de confusión, reacciones alérgicas, coágulos sanguíneos en la punta del catéter y sangrado local.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas) ($< 1/10.000$):
Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad) pueden ir acompañadas de una caída de la presión arterial, mareos y náuseas.
Desconocidas (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles):
Daño al conducto arterioso, arteria pulmonar o aorta (debilitamiento de la pared con acumulación de líquido, agrietamiento y flacidez de los vasos sanguíneos) durante el tratamiento a largo plazo.

Se ha observado debilitamiento de las paredes del conducto arterioso y de las arterias pulmonares, así como crecimiento anormal de los huesos y en ciertos casos

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



crecimiento anormal de células gástricas que puede dificultar el vaciamiento del estómago. Puede aparecer una interrupción de la respiración (apnea), que puede ser más frecuente en los bebés que pesan menos de 2 Kg al nacer y sobre todo al principio del tratamiento.

Uso prolongado:

Puede ocurrir proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis) durante el tratamiento a largo plazo en los casos donde existen trastornos de mineralización ósea; este efecto fue reversible después de la suspensión del tratamiento. Se observaron daños en el conducto. Las arterias pulmonares o la aorta (debilitamiento de la pared arterial, edema, fisuras o incluso aneurismas).

Los pacientes se deben supervisar de manera estricta en busca de hiperplasia de la mucosa del antro y/u obstrucción de la salida gástrica, eventos que se produjeron muy raramente (ver advertencias y precauciones especiales de utilización).

- Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/10$): rubefacción, inquietud, malestar general, dolor (articulaciones, músculos, cefalea), vómito, fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): eritema, hipotensión, dolor de estómago, taquicardia, diarrea, escalofríos, infecciones del catéter venoso central, aumento de la creatinina sérica.

Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con arteriopatía periférica oclusiva después de la administración IV de dosis bajas de PGE1: sofocos, sudoración, síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia), reacciones cutáneas, síntomas alérgicos, prurito, parestesis, dolor en las articulaciones, vértigo y fatiga, desorientación, taquiarritmia, palpitaciones, dolor en el pecho.

En casos muy raros se observaron edema pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca. Después del tratamiento a largo plazo (≥ 2 a 4 semanas), se observaron casos raros de hiperostosis de huesos largos que usualmente fueron reversibles. También se observaron desviaciones de los parámetros de laboratorio (elevación de la proteína C-reactiva (PCR), elevación de la actividad de transaminasas, elevación del recuento de plaquetas y recuento anormal de leucocitos), los cuales regresaron a niveles normales después de suspender el tratamiento de infusión.

Nuevas interacciones

Uso de Alprostadil® 500 mcg con otros medicamentos

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso si no son medicamentos obtenidos con receta médica.

Alprostadint® 500 mcg puede aumentar la acción de los siguientes medicamentos:

- **Medicamentos antihipertensivos.**
- **Medicamentos para la prevención de aparición de coágulos sanguíneos arteriales o para la disolución de coágulos sanguíneos.**
- **Medicamentos vasodilatadores (el uso concomitante con Alprostadint® 500 mcg debe realizarse solo bajo monitorización cardiovascular intensiva).**

El efecto vasodilatador de Alprostadint® 500 mcg puede ser atenuado por agentes vasoconstrictores (metaraminol, adrenalina, fenilefrina).

No se han reportado interacciones entre Alprostadint® 500 mcg y la terapia estándar para el tratamiento de defectos cardíacos congénitos en recién nacidos.

La terapia estándar incluye antibióticos como penicilina o gentamicina, vasopresores como dopamina o isoproterenol, glucósidos cardíacos y diuréticos como furosemida.

En cuanto al inserto y a la solicitud de retirar la información para prescribir, la Sala recomienda al interesado allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1. OXICODONA CLORHIDRATO TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN

Fecha : 27/03/2023

Interesado : GRUPO DE APOYO A LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento OXICODONA CLORHIDRATO TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN O INFUSIÓN, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- 1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 19.2.0.0.N10, medicamento oxicodona clorhidrato tableta de liberación prolongada y solución para inyección o infusión.**
- 2. En el último trimestre de 2022 y hasta la fecha 27 de marzo de 2023, se han recibido alertas sobre el desabastecimiento del medicamento ya mencionado.**
- 3. De los titulares del registro sanitario para el medicamento oxicodona clorhidrato tableta de liberación prolongada y solución para inyección o infusión, manifiestan la no disponibilidad para la comercialización, especialmente HUMAX PHARMACEUTICAL S.A., Para los productos Oxicodona la compañía no tiene planes de fabricación para este año.**
- 4. De acuerdo al análisis SISMED, HUMAX es quien tenía mayor participación en el mercado; sin embargo, para el 2022 se observó una reducción en las ventas de casi un 70% y LABORATORIOS LEGRAND, sus ventas han aumentado para los años anteriores, sin embargo, para el 2023 ha tenido dificultades en la disponibilidad.**
- 5. De los titulares del registro sanitario de oxicodona clorhidrato tableta de liberación prolongada, solución oral y solución para inyección o infusión se pudo verificar que hay tres titulares con seis registros sanitarios, tres en trámite de renovación y dos vigentes para la presentación en tabletas y un solo registro sanitario es estado vigente para la presentación inyectable.
Para la solución oral el registro sanitario, se encuentra vencido.**
- 6. Existen múltiples alternativas terapéuticas del mismo grupo farmacológico, que no se encuentran en riesgo de desabastecimiento, que tienen la misma indicación: *para el tratamiento de dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.***

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no cumplen todos los criterios del Decreto 481 de 2004

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y recomienda no incluir en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ALOPURINOL

Expediente : 20230907 / 20230909
Radicado : 20221123920 / 20221124048
Fecha : 23/06/2022
Interesado : HETERO LABS LIMITED

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo alopurinol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta contiene 100 mg de Alopurinol

Cada tableta contiene 300 mg de Alopurinol

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la hiperuricemia

Contraindicaciones:

Alopurinol no debe ser administrado a individuos con hipersensibilidad conocida al alopurinol o a cualquier componente de la formulación

Advertencias y Precauciones:

- **Se ha reportado una alta incidencia de toxicodermia grave incluyendo síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS) que ocurre dos meses posteriores al inicio del medicamento.**
- **En caso de evidenciar reacciones de hipersensibilidad al medicamento se debe suspender su administración.**
- **Si la hiperuricemia es asintomática no amerita tratamiento medicamentoso.**

Alopurinol se deberá suspender INMEDIATAMENTE tan pronto como aparezca una erupción (“rash”) cutánea o cualquier otra evidencia de hipersensibilidad, lo que

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento (ver trastornos del sistema inmunológico).

Los corticoides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Una vez hayan remitido las reacciones cutáneas leves, en caso de presentarse, se puede reiniciar el tratamiento con alopurinol, si es necesario, a una dosis, menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual.

En el caso de que se produzcan recidivas, se deberá suspender definitivamente la administración de Alopurinol, ya que, de lo contrario, puede dar lugar a la aparición de reacciones de hipersensibilidad más graves (ver trastornos del sistema inmunológico).

Si se produjera linfadenopatía angioinmunoblástica, esta puede revertir tras la interrupción del tratamiento con alopurinol.

Se deberá considerar la reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal. Muy raramente se han recibido informes de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal y/o hepática alterada, remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

Alopurinol debe utilizarse con cuidado en pacientes en tratamiento para la hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo, con diuréticos o Inhibidores de la ECA, ya que pueden presentar alteraciones concurrentes en la función renal

La hiperuricemia asintomática per se no es una indicación de alopurinol. Las modificaciones en la dieta y en la ingesta de líquidos, junto con el control de la causa subyacente, pueden corregir la alteración clínica. Si otras situaciones sugieren la necesidad de alopurinol, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (ver Dosis recomendada en casos de alteración renal).

Se deberá interrumpir inmediata y permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

Síndrome de hipersensibilidad, Síndrome de Stevens Johson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica NET).

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alopurinol puede producir reacciones de hipersensibilidad de distintas formas incluyendo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidad (también conocido como DRESS) y Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Estas reacciones son diagnósticos clínicos, y su manifestación clínica sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones, se producen, en cualquier momento durante el tratamiento con alopurinol, éste debe ser retirado inmediatamente. La reanudación del tratamiento no debe llevarse a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET. Los corticoesteroides pueden ser beneficiosos para tratar las reacciones de hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Jonhson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de alopurinol.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Alopurinol debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Alopurinol, este no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Alelo HLA-B*5801

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ /NET relacionado con alopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B*5801 varía ampliamente entre las diferentes etnias: hasta un 20% en la población china Han, entre un 8-15% en la población tailandesa, sobre un 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo.

Debe considerarse la detección del alelo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta. Además, padecer insuficiencia renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de HLA-B*5801 no esté disponible en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



coreana, se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si los beneficios superan los posibles riesgos mayores antes de iniciar el tratamiento. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo en otras poblaciones de pacientes.

Si el paciente sabe que es portador de HLA-B * 5801, (especialmente en aquellos pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol a menos que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Es necesario controlar la aparición de signos de síndrome de hipersensibilidad o SSJ/NET, el paciente debe ser informado de la necesidad de interrumpir el tratamiento tras la primera aparición de los síntomas.

SSJ/NET puede aparecer en pacientes que han dado negativo en la prueba de HLA-B*5801, independientemente de su origen étnico.

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de diuréticos, en particular tiazidas, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, incluido SJS o NET, asociadas con alopurinol. Se requiere una vigilancia adicional de los signos del síndrome de hipersensibilidad o SJS/NET y se debe informar al paciente de la necesidad de interrumpir el tratamiento de forma inmediata y permanente ante la primera aparición de síntomas.

Insuficiencia hepática o renal

Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes bajo tratamiento por hipertensión o insuficiencia cardiaca, por ejemplo, con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden tener algún deterioro concomitante de la función renal, el alopurinol debe usarse con precaución en este grupo de pacientes.

Hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia asintomática per se generalmente no se considera una indicación para el uso de alopurinol. La modificación de los líquidos y la dieta con el manejo de la causa subyacente puede corregir la afección.

Trastornos tiroideos

Se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH)($>5,5$ μ U/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con alopurinol (5,8%) en la extensión de los estudios abiertos a largo plazo. Alopurinol debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ataques agudos de gota:

El tratamiento con alopurinol no debería comenzar hasta que el ataque agudo de gota haya pasado completamente, ya que se podía producir ataques adicionales.

En las etapas iniciales de tratamiento con alopurinol, así como con fármacos uricosúricos, se puede precipitar un ataque de artritis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina, durante algunos meses. Si se desarrolla un ataque agudo en pacientes que reciben alopurinol, el tratamiento debería continuar a la misma dosis mientras que el ataque agudo se trate con un agente antiinflamatorio adecuado.

Depósito de xantinas:

En los procesos clínicos en los que la formación de urato está muy aumentada (ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en algunos casos, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar la dilución urinaria óptima.

Papel del ácido úrico en la litiasis renal:

La terapia adecuada con alopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que queden retenidos en el uréter.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa; los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa LAPP o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis se debe ajustar mediante el control, a intervalos adecuados, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos/ácido úrico.

Frecuencia de dosificación: Alopurinol se puede administrar una vez al día después de las comidas. Se tolera bien, especialmente después de la ingesta de alimentos. Si la dosis excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Adultos:

2 a 10 mg/kg peso corporal/día ó 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves

300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas

700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Alopurinol se debe iniciar a dosis bajas (p. ej., 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar solo en caso de que la respuesta del urato sérico no sea satisfactoria. Se deben tomar precauciones especiales si la función renal está comprometida.

Niños menores de 15 años:

10 a 20 mg/kg de peso corporal/día ó 100 a 400 mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Uso en pacientes de edad avanzada:

En ausencia de datos específicos, se deberá usar la menor dosis que produzca una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.

Dosis recomendada en alteración de la función renal:

Como alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos, con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria.

En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día.

No se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento.

Si se dispone de instalaciones, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 µmol/l (15,5 µg/ml).

Dosis recomendada en casos de diálisis renal:

Alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 ó 3 veces por semana, se deberá considerar la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de Alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis, sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

Dosis recomendada en la alteración del fundón hepático.

En pacientes con alteración hepática se debe reducir la dosis.

Se recomienda realizar pruebas periódicas de funcionalidad del hígado, durante las fases iniciales del tratamiento.



Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan:

Se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de uratos/ácido úrico en orina. Se deberá mantener la dosis de Alopurinol en el rango menor.

Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la advertencia incluida en el apartado “Dosis recomendada en los casos de alteración renal”.

Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/u oxipurinol, que complica la situación clínica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y fertilidad:

No hay experiencia apropiada acerca de la seguridad de alopurinol en el embarazo en humanos.

Un estudio realizado en ratones que recibieron dosis altas por vía intraperitoneal en los días 10 ó 13 del período de gravidez, demostró la aparición de alteraciones fetales pero los estudios realizados en ratones, ratas y conejos, a los que se administraron dosis altas por vía oral durante los días 8 a 16, pusieron de manifiesto la ausencia de efectos secundarios.

Sólo debe usarse en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el feto

Lactancia:

Alopurinol y su metabolito oxipurinol se excretan por la leche materna. No se recomienda el uso de alopurinol durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puesto que se han descrito reacciones adversas tales como somnolencia, vértigo y ataxia en pacientes tratados con alopurinol, los pacientes no deberán conducir, utilizar maquinaria o participar en actividades peligrosas hasta que estén razonablemente convencidos de que el alopurinol no afecta adversamente su comportamiento.

Vía de Administración:

Oral

Interacciones:

6-Mercaptopurina y azatioprina: Azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina, que se inactiva por acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o azatioprina por vía oral junto con alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

(Vidarabina) Arabinósido de adenina: La evidencia sugiere que la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Cuando se usan los dos productos simultáneamente se necesita vigilarlo más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

Salicilatos y agentes uricosúricos: Oxipurinol, que es el principal metabolito de alopurinol y que es activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica de alopurinol, pero es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

Clorpropamida: Si se administra alopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal está disminuida, puede incrementarse el riesgo de actividad hipoglucémica prolongada debido a que alopurinol y clorpropamida puede competir por su excreción en el túbulo renal.

Anticoagulantes cumarínicos: Se han descrito algunos casos de aumento del efecto anticoagulante de warfarina y cumarínicos cuando se administran conjuntamente con alopurinol. Por lo tanto, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.

Fenitoína: Aunque alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, no se ha demostrado su significación clínica.

Teofilina: Se ha descrito inhibición del metabolismo de teofilina. El mecanismo de interacción puede explicarse por la xantina oxidasa implicada en la biotransformación de la teofilina en humanos. Los niveles de teofilina deben ser controlados en pacientes que estén empezando o aumentando la terapia con alopurinol.

Ampicilina/amoxicilina: Se ha descrito un aumento de la frecuencia de erupción (*rash*) cutánea entre los pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina concurrentemente con alopurinol en comparación con los pacientes que no reciben ambos fármacos. No se ha establecido la causa de la asociación descrita. Sin embargo, se recomienda que se utilice alguna alternativa disponible a la ampicilina o amoxicilina en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con alopurinol

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina: Se ha descrito aumento de la supresión de médula ósea por ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos entre pacientes con enfermedad neoplásica (distinta de leucemia) en presencia de alopurinol. Sin embargo, en un estudio controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloretamina el alopurinol no pareció aumentar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

Ciclosporina: Algunos informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con alopurinol. Deberá considerarse la posibilidad de un aumento de la toxicidad de ciclosporina si los fármacos son administrados conjuntamente.

Didanosina: En voluntarios sanos y pacientes VIH que reciben didanosina, las Cmax plasmáticas y los valores AUC de didanosina aumentaron aproximadamente el doble al recibir tratamiento concomitante con alopurinol (300 mg/día) sin afectar a la vida media terminal. Por ello, puede ser necesario reducir la dosis de didanosina cuando se utiliza de forma concomitante con alopurinol.

Citostáticos: En la administración de alopurinol en combinación con citostáticos (p.ej, ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo), las discrasias sanguíneas se producen con más frecuencia que cuando estos principios activos se administran solos.

Por lo tanto, se deben realizar controles hematológicos periódicos.

Hidróxido de aluminio: Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que se debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas Para este producto no se dispone de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como base para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se administra en combinación con otros fármacos.

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones. Para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos apropiados para calcular la incidencia.

En función de la frecuencia, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuente: $\geq 1/10$;

Frecuente: $\geq 1/100 < 1/10$

Poco frecuente: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raras: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;
Muy raras: $< 1/10.000$

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con alopurinol han sido raras en el conjunto de la población tratada y de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

Las reacciones adversas identificadas por los servicios de farmacovigilancia tras su comercialización fueron consideradas raras o muy raras.

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Furunculosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia.

En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en pacientes con insuficiencia de la función renal y/o hepática, lo cual refuerza la necesidad de una atención especial en este grupo de pacientes.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Muy raras: Linfadenopatía angioinmunoblástica y reacción anafiláctica.

Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y el síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, y colon). En caso de producirse estas reacciones en cualquier momento durante el tratamiento, Alopurinol debe interrumpirse de forma inmediata y permanente.

Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizada, suele estar también presente trastorno renal y/o hepático sobre todo en los casos con desenlace mortal.

Raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad serias, asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía artralgia y/o eosinofilia, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver trastornos en la piel y tejidos subcutáneos). La vasculitis asociada a alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, insuficiencia renal y muy raramente, convulsiones y shock anafiláctico.

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Generalmente ha habido desórdenes renales y/o hepáticos cuando se han dado reacciones de hipersensibilidad generalizada, especialmente cuando el desenlace ha resultado fatal. Muy raramente se han descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Diabetes mellitas, hiperlipemia.

Trastornos psiquiátricos.

Muy raras: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Coma, parálisis, ataxia, neuropatía, parestesias, somnolencia, cefalea, alteración en el gusto.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Meningitis aséptica.

Trastornos oculares

Muy raras: Cataratas, alteraciones visuales, cambios maculares.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Muy raras: Angina, bradicardia.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Muy raras: Hematemesis recurrente, esteatorrea, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de funcionalidad hepática.

Raras: Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa).

Se ha comunicado disfunción hepática con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: Erupción cutánea (*Rash*)

Muy raras: Angioedema, erupciones cutáneas de índole medicamentosa, alopecia, decoloración del cabello, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y angioedema.

Son las reacciones que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo.

Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico). Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Hematuria, uremia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Infertilidad masculina, disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Edema, malestar general, astenia, fiebre.

Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Exploraciones complementarias

Frecuentes: hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre elevada* *Los casos de hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre elevada en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles de TSH indicativos de hipotiroidismo subclínico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Siendo las 16:00 del día 31 de marzo de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

**MANUEL JAVIER TORRES
SÁNCHEZ**
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ERWIN GUZMAN AURELA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

GICEL KARINA LOPEZ GONZALEZ
Secretaria Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2023 CONJUNTA SEM - SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29